

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-316985

(43)Date of publication of application : 31.10.2002

(51)Int.Cl.

C07D333/54  
A61P 37/06  
C07D333/56  
// A61K 31/381

(21)Application number : 2001-122867

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 20.04.2001

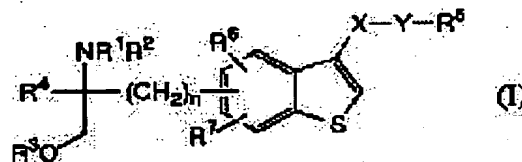
(72)Inventor : NISHI TAKEHIDE  
JOJIMA TAKAAKI  
SHIMOZATO RYUICHI  
NARA FUTOSHI

## (54) BENZOTHIOPHENE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a benzothiophene derivative having low toxicity and excellent immunosuppressive action and its pharmacologically permissible salt, ester and other derivative.

SOLUTION: The present invention relates to a benzothiophene derivative expressed by general formula (I) [R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H or an amino-protecting group; R<sup>3</sup> is H or a hydroxy-protecting group; R<sup>4</sup> is a lower alkyl; (n) is an integer of 1-6; X is ethylene group or the like; Y is a 1-10C alkylene or the like; R<sup>5</sup> is an aryl or the like; and R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each H or the like] and its pharmacologically permissible salt, ester and other derivative.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-316985  
(P2002-316985A)

(43) 公開日 平成14年10月31日 (2002. 10. 31)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I            | テマコード (参考) |
|---------------------------|------|----------------|------------|
| C 0 7 D 333/54            |      | C 0 7 D 333/54 | 4 C 0 8 6  |
| A 6 1 P 37/06             |      | A 6 1 P 37/06  |            |
| C 0 7 D 333/56            |      | C 0 7 D 333/56 |            |
| // A 6 1 K 31/381         |      | A 6 1 K 31/381 |            |

審査請求 未請求 請求項の数34 O L (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願2001-122867 (P2001-122867)

(22) 出願日 平成13年4月20日 (2001. 4. 20)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 西 剛秀

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 城島 孝明

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

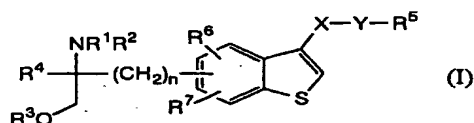
(54) 【発明の名称】 ベンゾチオフェン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有するベンゾチオフェン誘導体、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体に関する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

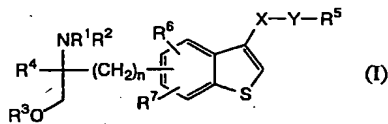


〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素原子、アミノ基の保護基；R<sup>3</sup>は、水素原子、はヒドロキシ基の保護基；R<sup>4</sup>は、低級アルキル基；nは、1乃至6の整数；Xは、エチレン基等；Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基等；R<sup>5</sup>は、アリール基等；R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、水素原子等〕を有するベンゾチオフェン誘導体、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式(I)

## 【化1】



【式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はアミノ基の保護基を示し、

R<sup>3</sup>は、水素原子又はヒドロキシ基の保護基を示し、

R<sup>4</sup>は、低級アルキル基を示し、

nは、1乃至6の整数を示し、

Xは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-D-CH<sub>2</sub>-を有する基(式中、Dは、カルボニル基、式-CH(OH)-を有する基、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。)、アリール基又は置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基を示し、

Yは、単結合、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基を示し、

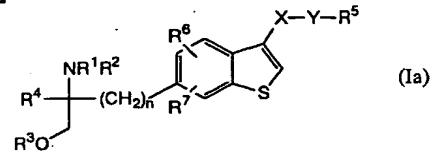
R<sup>5</sup>は、水素原子、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基、又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基を示し、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示す。但し、R<sup>5</sup>が水素原子であるとき、Yは単結合及び直鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基以外の基を示す。】を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル、又は、その他の誘導体。

<置換基群a>ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基

<置換基群b>シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基、置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基、及び置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基。

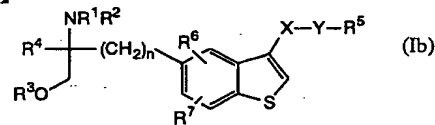
【請求項2】請求項1において、式(Ia)

## 【化2】



を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【請求項3】請求項1において、式(Ib)



を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【請求項4】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、

R<sup>3</sup>が、水素原子、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、

R<sup>3</sup>が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R<sup>4</sup>が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、  
nが、2又は3である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、  
nが、2である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、  
Xが、エチレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、  
Xが、エチニレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、  
Xが、アリール基又は置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項17】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項18】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、又は、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン若しくはペンタメチレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項19】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、エチレン基、トリメチレン基若しくはテトラメチレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項20】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、エチレン基若しくはトリメチレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項21】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基、又は置換基群a及

びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項22】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項23】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項24】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項25】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物又は、その薬理上許容される塩。

【請求項26】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、  
Yが、-CH<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項27】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、  
R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項28】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、

R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項29】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、

R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項30】請求項1乃至26から選択されるいずれ

か1項において、

R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基又は1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から成る群から選択される基である。）である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項31】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、

R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基又は1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である。）である化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項32】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、

R<sup>5</sup>が、シクロヘキシル基、フェニル基又はp-トリル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項33】請求項1乃至32から選択されるいずれか1項において、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項34】請求項1乃至32から選択されるいずれか1項において、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

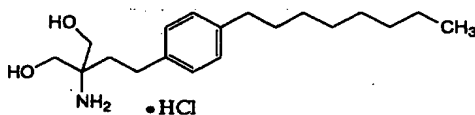
【発明の詳細な説明】

【0001】

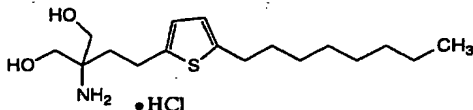
【発明の属する技術分野】本発明は、優れた免疫抑制作用を有するベンゾチオフェン誘導体、その薬理上許容される塩、そのエステル、又は、その他の誘導体、及びそれらを含有する医薬（好適には、免疫抑制剤）に関する。

【0002】

実施例29  
(FTY720)



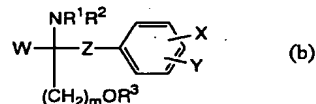
実施例293



【0008】(2) WO96/06068号公報 (EP 778263) には、下記一般式 (b)

【0009】

【化6】



【従来の技術】従来、リウマチやその他の自己免疫疾患等の免疫関連病の治療においては、異常な免疫反応によって生じる炎症反応に対してステロイドなどの抗炎症薬が使用されてきたが、これらは対症療法であり根本的治療ではない。

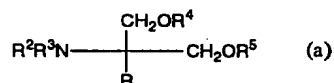
【0003】また、糖尿病、腎炎の発症においても免疫系の異常が関与することは報告されているが [Kidney International, 51, 94(1997); Journal of Immunology, 157, 4691(1996)]、その異常を改善するような薬剤の開発には至っていない。

【0004】一方、免疫応答を抑制する方法の開発は、臓器及び細胞移植における拒絶反応を防いだり、種々の自己免疫疾患を治療及び／又は予防する上でも極めて重要である。従来知られている免疫抑制剤については、以下のものがある。

(1) WO94/08943号公報 (EP627406) には、下記一般式 (a)

【0005】

【化4】



【0006】[上記化合物 (a) において、Rは置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素鎖（当該鎖中に、二重結合、三重結合、酸素、硫黄、-N(R<sup>6</sup>)-（式中、R<sup>6</sup>は水素）、置換基を有してもよいアリーレン、置換基を有してもよいヘテロアリーレンを有してもよく、当該鎖端に、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリールを有してよい。）であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素、アルキルである。]を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されており、下記のような化合物が開示されている。

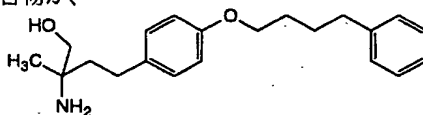
【0007】

【化5】

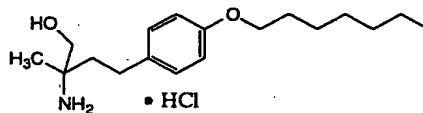
【0010】[上記化合物 (b) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及

びR<sup>3</sup>は、水素原子等であり、Wは、水素原子、アルキル基等であり、Zは、単結合又はアルキレン基であり、Xは、水素原子又はアルコキシ基であり、Yは、水素原子、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ基等を示す。]を有する化合物が、

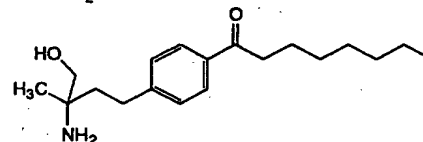
実施例 26



実施例 57



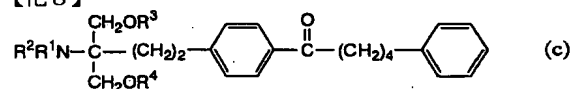
実施例 87



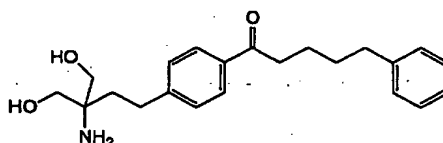
【0012】 (3) WO98/45249号公報 (EP 1002792) には、下記一般式 (c)

【0013】

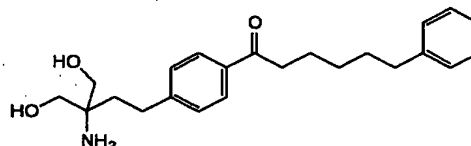
【化8】



実施例 1



実施例 3



【0016】

【発明が解決しようとする課題】 従来知られている免疫抑制剤は、腎臓及び肝臓に対して毒性を示すことが知られており、このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有する化合物を見出すことが試みられている。

【0017】 本発明者らは、免疫抑制作用を有する誘導体について鋭意研究を行った結果、ベンゾチオフェン誘導体は、従来知られている免疫抑制剤に比べて毒性が低く優れた免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0018】

【課題を解決するための手段】 (1) 本発明のベンゾチオフェン誘導体は、下記一般式 (I) を有する。

【0019】 一般式 (I)

免疫抑制剤として開示されており、下記のような化合物が開示されている。

【0011】

【化7】

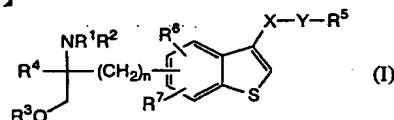
【0014】 [上記化合物 (c) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素又はアシル基である。] を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されており、下記のような化合物が開示されている。

【0015】

【化9】

【0020】

【化10】



【0021】 [式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はアミノ基の保護基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子又はヒドロキシ基の保護基を示し、R<sup>4</sup>は、低級アルキル基を示し、nは、1乃至6の整数を示し、Xは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-D-CH<sub>2</sub>-を有する基 (式中、Dは、カルボニル基、式-CH(OH)-を有する基、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。)、アリール基又は置換基群 a から選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基を示

し、Yは、単結合、C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基を示し、R<sup>5</sup>は、水素原子、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基、又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基を示し、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示す。

【0022】但し、R<sup>5</sup>が水素原子であるとき、Yは単結合及び直鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基以外の基を示す。]を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル、又は、その他の誘導体。

<置換基群a>ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基

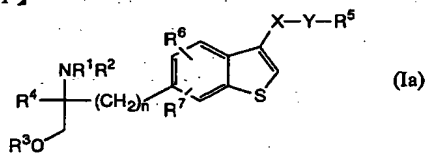
<置換基群b>シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基、置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基、及び置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基。

【0023】好適な化合物としては、以下の化合物を挙げることができる。

(2) (1)において、式(Ia)

【0024】

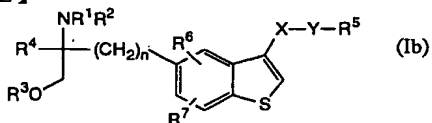
【化11】



【0025】を有する化合物、(3) (1)において、式(Ib)

【0026】

【化12】



【0027】を有する化合物、(4) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基である化合物、(5) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子である化合物、(6) (1)乃至(5)から選択されるいずれか1項において、R<sup>3</sup>が、水素原子、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基である化合物、(7) (1)乃至(5)から選択されるいずれか1項において、R<sup>3</sup>が、水素原子である化合物、(8) (1)乃至(7)から選択されるいずれか1項において、R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基である化合物、(9) (1)乃至(7)から選択されるいずれか1項において、R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>アルキル基である化合物、(10) (1)乃至(7)から選択されるいずれか1項において、R<sup>4</sup>が、メチル基である化合物、(11) (1)乃至(10)から選択されるいずれか1項において、nが、2又は3である化合物、(12) (1)乃至(10)から選択されるいずれか1項において、nが、2である化合物、(13)

(1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、Xが、エチレン基である化合物、(14)

(1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、Xが、エチニレン基である化合物、(15)

(1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、Xが、アリール基又は置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物、(16) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物、(17) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキレン基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキレン基である化合物、(18) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、又は、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン若しくはペンタメチレン基である化合物、(19) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、エチレン基若しくはトリメチレン基である化合物、(20) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若し

くは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物、

(22) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物、(23) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基である化合物、(24) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基である化合物、(25) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)

2-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物、(26) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、Yが、-CH<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物、(27)

(1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物、(28) (1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物、(29) (1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基である化合物、(30) (1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基又は1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から成る群から選択される基である。)である化合物、(31) (1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R<sup>5</sup>が、シクロアルキル基、アリール基又は1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である。)である化合物、(32) (1)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、R

<sup>5</sup>が、シクロヘキシル基、フェニル基又はp-トリル基である化合物、(33) (1)乃至(32)から選択されるいずれか1項において、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、同一又は

異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基である化合物、(34) (1)乃至(32)から選択されるいずれか1項において、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、水素原子である化合物。

【0028】上記式中、X、R<sup>5</sup>及び置換基群bの定義における「アリール基」、「置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基」及び「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基」のアリール部分は、例えば、フェニル、インデニル、ナフチルのような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル又はナフチル基であり、最も好適にはフェニル基である。

【0029】上記式中、Yの定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基」及び「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基」のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン部分は、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、1-メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、1-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-メチルペンタメチレン、3-メチルペンタメチレン、4-メチルペンタメチレン、5-メチルペンタメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレン、4, 4-ジメチルテトラメチレン、ヘプタメチレン、1-メチルヘキサメチレン、2-メチルヘキサメチレン、3-エチルペンタメチレン、オクタメチレン、2-メチルヘプタメチレン、5-メチルヘプタメチレン、2-エチルヘキサメチレン、2-エチル-3-メチルペンタメチレン、3-エチル-2-メチルペンタメチレン、ノナメチレン、2-メチルオクタメチレン、7-メチルオクタメチレン、4-エチルヘプタメチレン、3-エチル-2-メチルヘキサメチレン、2-エチル-1-メチルヘキサメチレン、デカメチレン基のような炭素数1乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基であり、更に好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキレン基であり、より好適には、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン基であり、最も好適にはエチレン基又はトリメチレン基である。

【0030】上記式中、Yの定義における「炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基」及び「置換基群a及びbから選択さ



れる少なくとも1個の基で置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基」の、「炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン」部分は、上記「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基」の鎖端若しくは鎖中に酸素原子若しくは硫黄原子を有する基であり、例えば、-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -S-を有する基であり、好適には、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基であり、更に好適には、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基であり、より好適には、-O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基であり、最も好適には、-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-又は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を有する基である。

【0031】上記式中、R<sup>5</sup>及び置換基群bの定義における「シクロアルキル基」、「置換基群aから選択され

る少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基」及び「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基」のシクロアルキル部分は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、インダニルのような炭素数3乃至10個の飽和炭素環基を挙げることができ、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよい。そのようなシクロアルキル基としては、好適にはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、最も好適にはシクロヘキシル基である。

【0032】上記式中、R<sup>5</sup>及び置換基群bの定義における「複素環基」、「置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基」及び「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換された複素環基」の複素環基部分は、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基、及びテトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の飽和複素環基を挙げることができる。更に、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インドゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キナゾリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げることができる。好適には5乃至6員芳香族複素環基であり、最も好適には、フリル、チエニル、ピロリル又はイミダゾリル基である。

【0033】上記式中、置換基群aの定義における「ハロゲン原子」は、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり、好適には、弗素原子又は塩素原子であり、最も好適には弗素原子である。

【0034】上記式中、R<sup>4</sup>及び置換基群aの定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシ

ル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、更に好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0035】上記式中、置換基群aの定義における「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブromoエチル基のようなハロゲノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり、好適にはハロゲノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、更に好適にはハロゲノC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基であり、最も好適にはトリフルオロメチル基である。

【0036】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基であり、更に好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルコキシ基であり、最も好適にはメトキシ基である。

【0037】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルキルチオ基」は、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適にはC

1-C<sub>4</sub>アルキルチオ基であり、更に好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルチオ基であり、最も好適にはメチルチオ基である。

【0038】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシカルボニル基」は、前記「低級アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基のような炭素数2乃至7個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基であり、好適にはC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基であり、最も好適にはメトキシカルボニル基である。

【0039】上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシル基」は、水素原子又は飽和若しくは不飽和の鎖状炭化水素基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>低級脂肪族アシル基であり、更に好適にはアセチル又はプロピオニル基であり、最も好適にはアセチル基である。

【0040】上記式中、置換基群aの定義における「モノ-低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が1個アミノ基に結合した前述したものと同意義を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ基のようなモノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基であり、好適にはモノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ基であり、更に好適に

はモノ-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルアミノ基であり、最も好適にはメチルアミノ基である。

【0041】上記式中、置換基群aの定義における「ジ-低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が2個アミノ基に結合した基を示し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基のようなジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基であり、好適にはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ基であり、更に好適にはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルアミノ基であり、最も好適にはジメチルアミノ基である。

【0042】上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」は、上記「低級脂肪族アシル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、パレリルアミノ、イソパレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、アクリロイルアミノ、メタクリロイルアミノ、クロトノイルアミノ基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシルアミノ基であり、好適には、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノ基であり、最も好適にはアセチルアミノ基である。

【0043】上記式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の定義における「アミノ基の保護基」とは、有機合成化学の分野で一般的に使用されるアミノ基の保護基を意味し、例えば、前記「低級アルキル基」；前記「低級脂肪族アシル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級脂肪族アシル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシで置換された低級脂肪族アシル基などの「脂肪族アシル類」；ベンゾイル、1-インダンカルボニル、2-インダンカルボニル、1-若しくは2-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、4-クロロベンゾイル、4-フルオロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキルで置換されたアリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシで置換されたアリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロで置換されたアリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニルで置換されたアリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリールで置換されたアリールカルボニル基などの「芳香族アシル類」；前記「低級アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲンまたはトリ低級アルキルシリルで置換された低級アルコキシカルボニル基などの「アルコキシカルボニル類」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル類」；ベンジルオキシカル

ルボニルのようなアルキルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアルキルオキシカルボニル基などの「アルキルオキシカルボニル類」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアリールまたはアリールと低級アルキルとでトリ置換されたシリル基などの「シリル類」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンズリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲンまたはシアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基などの「アルキル類」；ならびにN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」が包含され、好適には、低級アルコキシカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアルキルオキシカルボニル基である。

【0044】R<sup>3</sup>の定義における「ヒドロキシ基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示す。

【0045】そのような「反応における保護基」としては、例えば、前記「低級アルキル基」；前記「脂肪族アシル類」；前記「芳香族アシル類」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラ

ニル又はテトラヒドロチオピラニル類」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフランニル又はテトラヒドロチオフランニル類」；前記「シリル類」；メトキシメチル、

1、1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2、2、2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2、2、2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル類」；前記「アラルキル類」；前記「アルコキシカルボニル類」；前記「アルケニルオキシカルボニル類」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

【0046】一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル類；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル類；フタリジル基；4-メチル-オキシジオキソレニルメチル、4-フェニル-オキシジオキソレニルメチル、オキシジオキソレニルメチルのようなオキシジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル類」；前記「脂肪族アシル類」；前記「芳香族アシル類」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「磷酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；ベンジリデンのようなアラルキリデン基；メトキシエチリデン、エトキシエチリデンのようなアルコキシエチリデン基；オキシメチレン；チオキシメチレンのような「2つの水酸基の保護基」；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出することにより決定できる。

【0047】このようなヒドロキシ基の保護基として、好適には、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香

族アシル基である。

【0048】上記において、R<sup>5</sup>の定義における「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキル基」の具体例としては、例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、2-若しくは3-フルオロシクロペンチル、2-若しくは3-クロロシクロペンチル、2-、3-若しくは4-フルオロシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-クロロシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-プロモシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-ヨードシクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロブチル、2-若しくは3-メチルシクロペンチル、2-若しくは3-エチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メチルシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-エチルシクロヘキシル、2-トリフルオロメチルシクロプロピル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルシクロヘキシル、2-メトキシシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシシクロペンチル、2-若しくは3-エトキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-プロポキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-イソプロポキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-(1-エチルプロポキシ)シクロヘキシル、2-、3-若しくは4-(2-エチルプロポキシ)シクロヘキシル、2-カルボキシシクロプロピル、2-若しくは3-カルボキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-カルボキシシクロヘキシル、2-メトキシカルボニルシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシカルボニルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メトキシカルボニルシクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロプロピル、2-若しくは3-ヒドロキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-ホルミルシクロプロピル、2-若しくは3-ホルミルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ホルミルシクロヘキシル、2-アセチルシクロプロピル、2-若しくは3-アセチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-アセチルシクロヘキシル、2-アミノシクロプロピル、2-若しくは3-アミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-アミノシクロヘキシル、2-メチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-メチルアミノシクロペンチル、2-若しくは3-エチルアミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メチルアミノシクロヘキシル、2-ジメチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-ジメチルアミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ジメチルアミノシクロヘキシル、2-シアノシクロプロピル、2-若しくは3-シアノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-シアノシクロヘキシル、2-若しくは3-シクロヘキ

シルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルシクロヘキシル、2-フェニルシクロプロピル、2-若しくは3-フェニルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-フェニルシクロヘキシル、3、4-ジフルオロシクロヘキシル、3、4-ジクロロシクロヘキシル、2、3-ジメトキシシクロヘキシル、3、4-ジメトキシシクロヘキシル、3、5-ジメトキシシクロヘキシル、3、4、5-トリメトキシシクロヘキシル基であり、好適には、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基であり、更に好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、最も好適には、1個置換されたシクロヘキシル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である。）である。

【0049】上記において、R<sup>5</sup>の定義における「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基」の具体例としては、例えば、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、2-、3-若しくは4-ブロモフェニル、2-、3-若しくは4-ヨードフェニル、2-、3-若しくは4-メチルフェニル、2-、3-若しくは4-エチルフェニル、2-、3-若しくは4-プロピルフェニル、2-、3-若しくは4-ブチルフェニル、2-、3-若しくは4-ペンチルフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2-、3-若しくは4-エトキシフェニル、2-、3-若しくは4-プロポキシフェニル、2-、3-若しくは4-イソプロポキシフェニル、2-、3-若しくは4-ブトキシフェニル、2-、3-若しくは4-（1-エチルプロポキシ）フェニル、2-、3-若しくは4-（2-エチルプロポキシ）フェニル、2-、3-若しくは4-メチルチオフェニル、2-、3-若しくは4-エチルチオフェニル、2-、3-若しくは4-カルボキシルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシカルボニルフェニル、2-、3-若しくは4-エトキシカルボニルフェニル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-若しくは4-ホルミルフェニル、2-、3-若しくは4-アセチルフェニル、2-、3-若しくは4-アミノフェニル、2-、3-若しくは4-メチルアミノフェニル、2-、3-若しくは4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-若しくは4-シアノフェニル、2-、3-若しくは4-シクロペンチルフェニル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルフェニル、2-、3-若しくは4-ビフ

エニル、2、4-ジフルオロフェニル、3、4-ジフルオロフェニル、3、5-ジフルオロフェニル、2、4-ジクロロフェニル、3、4-ジクロロフェニル、3、5-ジクロロフェニル、3、4-ジブロモフェニル、2、3-ジメチルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、3、5-ジメチルフェニル、2、3-ジメトキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、5-ジメトキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-メチル-2-メトキシフェニル、6-フルオロ-4-メチル-2-メトキシフェニル、5-フルオロインデン-3-イル、5-フルオロインデン-3-イル、5-メチルインデン-3-イル、5-メトキシインデン-3-イル、5-フルオロインデン-2-イル、5-クロロインデン-2-イル、5-メチルインデン-2-イル、5-メトキシインデン-2-イル、5-ヒドロキシインデン-3-イル、5-ニトロインデン-3-イル、5-シクロヘキシルインデン-3-イル、5-フェニルインデン-3-イル、5-フェノキシインデン-3-イル、5-ベンジルオキシインデン-3-イル、5-フェニルチオインデン-3-イル、5-ヒドロキシインデン-2-イル、5-ニトロインデン-2-イル、5-シクロヘキシルインデン-2-イル、5-フェニルインデン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-メチルナフタレン-2-イル、5-メトキシナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-メチルナフタレン-1-イル、5-メトキシナフタレン-1-イル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、5-ニトロナフタレン-2-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-2-イル、5-フェニルナフタレン-2-イル、5-フェノキシナフタレン-2-イル、5-ベンジルオキシナフタレン-2-イル、5-フェニルチオナフタレン-2-イル、5-ヒドロキシナフタレン-1-イル、5-ニトロナフタレン-1-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-1-イル、5-フェニルナフタレン-1-イル基であり、好適には、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、更に好適には、1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、更により1個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である。）であり、最も好適にはp-トリル基である。

【0050】上記において、R<sup>5</sup>の定義における「置換基群a及びbから選択される少なくとも1個の基で置換

された複素環基」の具体例としては、例えば、3-, 4-若しくは5-メチルフラン-2-イル、2-, 4-若しくは5-メチルフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-フルオロチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-フルオロフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-プロモチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-プロモフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-メチルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-メチルチオフェン-3-イル、3-, 4-若しくは5-エチルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-エチルチオフェン-3-イル、3-, 4-若しくは5-メトキシチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-メトキシチオフェン-3-イル、3-若しくは4-メチルチアゾール-5-イル、3-, 4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-プロモベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-メトキシベンゾチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-プロモベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-メトキシベンゾチオフェン-3-イル、4-, 5-, 6-若しくは7-メチルベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-ヒドロキシフラン-2-イル、2-, 4-若しくは5-ヒドロキシフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-ヒドロキシチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-ニトロチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-フェニルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-ヒドロキシチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-シアノチオフェン-3-イル、1-, 2-若しくは3-ヒドロキシピリジン-4-イル、1-, 2-若しくは3-シアノピリジン-4-イル、1-, 2-若しくは3-フェニルピリジン-4-イル基であり、好適には、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された複素環基であり、更に好適には、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたフリル、チエニル、ピロリル又はイミダゾリル基であり、より好適には、1乃至3個置換されたフリル、チエニル、ピロリル又はイミダゾリル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から成る群から選択される基である。）であり、更に好適には、1乃至3個置換されたフリル、チエニル、ピロリル又はイミダゾリル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、最も好適には、1個置換されたフリル、チエニル、ピロリル又はイミダゾリル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から成る群から選択される基であ

る。）である。

【0051】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(1)を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0052】塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。最も好適には有機酸塩を挙げることができる。

【0053】一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0054】本発明の一般式(1)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

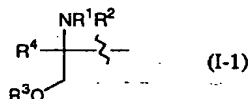
【0055】本発明の一般式(1)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合があるので、種々の異性体を有することがある。本発明においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(1)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の

任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0056】本発明の一般式 (I) を有する化合物の下  
記式 (I-1)

【0057】

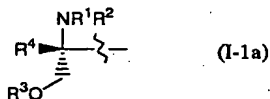
【化13】



【0058】を有する基において、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>基、OR<sup>3</sup>基及びR<sup>4</sup>基は不斉炭素原子に置換しているため、式 (I-1) を有する基は、下記 (I-1a) 又は (I-1b)

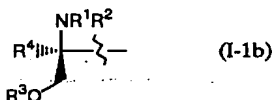
【0059】

【化14】



【0060】

【化15】



【0061】の立体配置を有し得、特に (I-1b) の立体配置を有する化合物が好ましい。

【0062】上記における「エステル」とは、本発明の化合物 (I) は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「ヒドロキシ基のエステル」及び「カルボキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

【0063】「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

【0064】「ヒドロキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、前述したものと同意義を示す。

【0065】一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級アルキル基」；エチル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、

1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような低級アルケニル基；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような低級アルキニル基；前記「ハロゲン低級アルキル」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「低級脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

【0066】「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体が否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理的に許容される塩を検出できることにより決定でき、「ヒドロキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、前述したものと同意義を示す。

【0067】一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシエチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシアルキル基」；メトキシカルボ

ニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、2-シアノエチルのような「シアノ」低級アルキル基；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのような「ハロゲンで置換されているもよい」低級アルキルスルホニル「低級アルキル基」；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；前記「1-(アシルオキシ)」低級アルキル基；前記「フタリジル基」；前記「アリール基」；前記「低級アルキル基」；カルボキシメチルのような

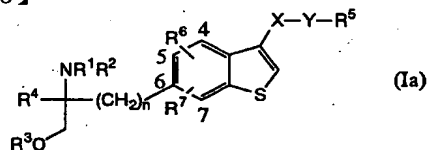
|        |   |             |
|--------|---|-------------|
| Bu     | : | ブチル基        |
| i Bu   | : | イソブチル基      |
| Bz     | : | ベンジル基       |
| Et     | : | エチル基        |
| c H x  | : | シクロヘキシル基    |
| Me     | : | メチル基        |
| Np (1) | : | ナフタレン-1-イル基 |
| Np (2) | : | ナフタレン-2-イル基 |
| Ph     | : | フェニル基       |
| c P n  | : | シクロペンチル基    |
| Pr     | : | プロピル基       |
| i Pr   | : | イソプロピル基。    |

【0071】

【表1】

【0072】

【化16】



30

【0073】

| Compd. | R¹ | R² | R³ | R⁴ | n | -X-Y-R⁵            | R⁶ | R⁷ |
|--------|----|----|----|----|---|--------------------|----|----|
| 1-1    | H  | H  | H  | Me | 1 | -(CH₂)₅-cHx        | H  | H  |
| 1-2    | H  | H  | H  | Me | 1 | -(CH₂)₆-cHx        | H  | H  |
| 1-3    | H  | H  | H  | Me | 1 | -CH=CH-(CH₂)₃-cHx  | H  | H  |
| 1-4    | H  | H  | H  | Me | 1 | -CH=CH-(CH₂)₄-cHx  | H  | H  |
| 1-5    | H  | H  | H  | Me | 1 | -C≡C-(CH₂)₃-cHx    | H  | H  |
| 1-6    | H  | H  | H  | Me | 1 | -C≡C-(CH₂)₄-cHx    | H  | H  |
| 1-7    | H  | H  | H  | Me | 1 | -CO-(CH₂)₄-cHx     | H  | H  |
| 1-8    | H  | H  | H  | Me | 1 | -CO-(CH₂)₅-cHx     | H  | H  |
| 1-9    | H  | H  | H  | Me | 1 | -CH(OH)-(CH₂)₄-cHx | H  | H  |
| 1-10   | H  | H  | H  | Me | 1 | -CH(OH)-(CH₂)₅-cHx | H  | H  |
| 1-11   | H  | H  | H  | Me | 1 | -[4-(cHx-CH₂O)-Ph] | H  | H  |
| 1-12   | H  | H  | H  | Me | 1 | -(4-BzO-Ph)        | H  | H  |
| 1-13   | H  | H  | H  | Me | 1 | -C≡C-CH₂O-cPn      | H  | H  |



|      |                    |   |    |    |   |   |   |   |
|------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|
| 1-14 | H                  | H | H  | Me | 1 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPh                | H | H |
| 1-15 | H                  | H | H  | Me | 1 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-cHx                                | H | H |
| 1-16 | H                  | H | H  | Me | 1 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                | H | H |
| 1-17 | H                  | H | H  | Me | 1 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                 | H | H |
| 1-18 | H                  | H | H  | Me | 1 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                 | H | H |
| 1-19 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-20 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-21 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-22 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-23 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-24 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-25 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-26 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-27 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-28 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-29 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-30 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-31 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-32 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-33 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-34 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-35 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-36 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-37 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-38 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-39 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-40 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-41 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-42 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-43 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-44 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-45 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-46 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-47 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-48 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-49 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-50 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-51 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-52 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-53 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-54 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-55 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-56 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-57 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-58 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-59 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-60 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-61 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-62 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-63 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |

| 31    |                    |   |    |    |   | 32  |   |   |  |  |  |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|--|--|--|
| 1-64  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |  |  |  |
| 1-65  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-66  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-67  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-68  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-69  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-70  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cPn                     | H | H |  |  |  |
| 1-71  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |  |  |  |
| 1-72  | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |  |  |  |
| 1-73  | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |  |  |  |
| 1-74  | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |  |  |  |
| 1-75  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |  |  |  |
| 1-76  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |  |  |  |
| 1-77  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |  |  |  |
| 1-78  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                      | H | H |  |  |  |
| 1-79  | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                      | H | H |  |  |  |
| 1-80  | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                      | H | H |  |  |  |
| 1-81  | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                      | H | H |  |  |  |
| 1-82  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-F-Ph)                | H | H |  |  |  |
| 1-83  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |  |  |  |
| 1-84  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Cl-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-85  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Br-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-86  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-Me-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-87  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-88  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-Et-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-89  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-90  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-Pr-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-91  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Pr-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-92  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-iPr-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-93  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPr-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-94  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-Bu-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-95  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Bu-Ph)               | H | H |  |  |  |
| 1-96  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |  |  |  |
| 1-97  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |  |  |  |
| 1-98  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-MeO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-99  | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-100 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-EtO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-101 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-102 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-PrO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-103 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-PrO-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-104 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-iPrO-Ph)             | H | H |  |  |  |
| 1-105 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H | H |  |  |  |
| 1-106 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[3-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |  |  |  |
| 1-107 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |  |  |  |
| 1-108 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-iBuO-Ph)             | H | H |  |  |  |
| 1-109 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H | H |  |  |  |
| 1-110 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-MeS-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-111 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-112 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-EtS-Ph)              | H | H |  |  |  |
| 1-113 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtS-Ph)              | H | H |  |  |  |

|       |                    |   |    |    |   |   |   |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|
| 1-114 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-115 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-116 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-117 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-118 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[3-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-119 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-120 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-121 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-122 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-123 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-124 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-125 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-126 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-127 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-128 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-129 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Np(1)                   | H | H |
| 1-130 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Np(2)                   | H | H |
| 1-131 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cPn                     | H | H |
| 1-132 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-133 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-134 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-135 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-136 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-137 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-138 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-139 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-140 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-141 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-142 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-143 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-F-Ph)                | H | H |
| 1-144 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-145 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Cl-Ph)               | H | H |
| 1-146 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-147 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-Me-Ph)               | H | H |
| 1-148 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-149 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-Et-Ph)               | H | H |
| 1-150 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-151 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-152 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-153 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-154 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-155 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-156 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-157 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-158 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-159 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-160 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-161 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-162 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-163 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-PrO-Ph)              | H | H |

35

36

|       |                    |   |    |    |   |   |   |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|
| 1-164 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-PrO-Ph)              | H | H |
| 1-165 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-166 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-167 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[3-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-168 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-169 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-170 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-171 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-172 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-173 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-174 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-175 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-176 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-177 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-178 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-179 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[3-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-180 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-181 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-182 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-183 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-184 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-185 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-186 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-187 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-188 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-189 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-190 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Np(1)                   | H | H |
| 1-191 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Np(2)                   | H | H |
| 1-192 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-193 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-194 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-195 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-196 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-197 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-198 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-199 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-200 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-201 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-202 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-203 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-204 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-205 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-206 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-207 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-208 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-209 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-210 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-211 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-212 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -cHx                     | H | H |

37

38

|       |                    |   |    |    |   |   |      |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|------|---|
| 1-213 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-F-CHx)                 | H    | H |
| 1-214 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-Me-CHx)                | H    | H |
| 1-215 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-MeO-CHx)               | H    | H |
| 1-216 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -Ph                        | H    | H |
| 1-217 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-F-Ph)                  | H    | H |
| 1-218 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-Me-Ph)                 | H    | H |
| 1-219 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-Et-Ph)                 | H    | H |
| 1-220 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)   | H    | H |
| 1-221 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-MeO-Ph)                | H    | H |
| 1-222 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-EtO-Ph)                | H    | H |
| 1-223 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-MeS-Ph)                | H    | H |
| 1-224 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-CHx-Ph)                | H    | H |
| 1-225 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -(4-Ph-Ph)                 | H    | H |
| 1-226 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-227 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-228 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-229 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-230 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-F-CHx)               | H    | H |
| 1-231 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-Me-CHx)              | H    | H |
| 1-232 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-MeO-CHx)             | H    | H |
| 1-233 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-234 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-235 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-236 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-237 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-F-Ph)                | H    | H |
| 1-238 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-Me-Ph)               | H    | H |
| 1-239 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-Et-Ph)               | H    | H |
| 1-240 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |
| 1-241 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-MeO-Ph)              | H    | H |
| 1-242 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-EtO-Ph)              | H    | H |
| 1-243 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-MeS-Ph)              | H    | H |
| 1-244 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-CHx-Ph)              | H    | H |
| 1-245 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(4-Ph-Ph)               | H    | H |
| 1-246 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-cPn                     | H    | H |
| 1-247 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-248 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-249 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-250 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | H    | H |
| 1-251 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | 5-Me | H |
| 1-252 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-CHx                     | 5-F  | H |
| 1-253 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-F-CHx)               | H    | H |
| 1-254 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Me-CHx)              | H    | H |
| 1-255 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-MeO-CHx)             | H    | H |
| 1-256 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-257 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-258 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-259 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-Ph                      | H    | H |
| 1-260 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-F-Ph)                | H    | H |
| 1-261 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-F-Ph)                | H    | H |
| 1-262 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Cl-Ph)               | H    | H |

|       |   |   |   |    |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|---|
| 1-263 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-264 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Me-Ph)               | H | H |
| 1-265 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-266 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Et-Ph)               | H | H |
| 1-267 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-268 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-269 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-270 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-271 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-272 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-273 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-274 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Pn-Ph)               | H | H |
| 1-275 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Pn-Ph)               | H | H |
| 1-276 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-277 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-278 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-279 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-280 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-281 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-282 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-PrO-Ph)              | H | H |
| 1-283 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-PrO-Ph)              | H | H |
| 1-284 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-285 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-286 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-287 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-288 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-289 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-290 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-291 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-292 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-293 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-294 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-295 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-296 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-297 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-298 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-[3-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-299 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-300 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-301 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-302 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-303 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-304 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-305 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-306 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-307 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-308 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-309 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-cHx                     | H | H |
| 1-310 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-Ph                      | H | H |
| 1-311 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-cHx                     | H | H |
| 1-312 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-Ph                      | H | H |

41

42

|       |                    |   |    |    |   |   |   |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|
| 1-313 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-314 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-315 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-316 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-317 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-318 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -cPn                     | H | H |
| 1-319 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-320 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-321 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-322 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-323 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-324 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-325 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-326 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-327 | H                  | H | Me | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-328 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-329 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-330 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-331 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Cl-Ph)               | H | H |
| 1-332 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-333 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-334 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-335 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-336 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-337 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-338 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-339 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-340 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-341 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-PrO-Ph)              | H | H |
| 1-342 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-343 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-344 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-345 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-346 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-347 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-348 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-349 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-350 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-351 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-352 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-353 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-354 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-355 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-356 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-357 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-358 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-359 | H                  | H | H  | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-360 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CH=CH-cHx  | H | H |
| 1-361 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CH=CH-Ph   | H | H |
| 1-362 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                                 | H | H |

43

44

|       |   |   |   |    |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|---|
| 1-363 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-364 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-365 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-366 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-367 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-368 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-369 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-370 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-371 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-372 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-373 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-374 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-375 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-376 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-377 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-378 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-379 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-380 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-381 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-382 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-383 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-384 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-385 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-386 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-387 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-388 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-389 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-390 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-391 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-392 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-393 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-cHx                                    | H | H |
| 1-394 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-Ph                                     | H | H |
| 1-395 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                              | H | H |
| 1-396 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                    | H | H |
| 1-397 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                     | H | H |
| 1-398 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-cHx  | H | H |
| 1-399 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-F-cHx)  | H | H |
| 1-400 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-Me-cHx)   | H | H |
| 1-401 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-MeO-cHx)  | H | H |
| 1-402 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-Ph   | H | H |
| 1-403 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-F-Ph)   | H | H |
| 1-404 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-Me-Ph)  | H | H |
| 1-405 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-Pr-Ph)  | H | H |
| 1-406 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-Bu-Ph)  | H | H |
| 1-407 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-MeO-Ph)   | H | H |
| 1-408 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-EtO-Ph)   | H | H |
| 1-409 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-PrO-Ph)   | H | H |
| 1-410 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-cHx-Ph)   | H | H |
| 1-411 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(4-Ph-Ph)  | H | H |
| 1-412 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                       | H | H |



45

46

|       |                    |   |    |    |   |   |      |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|------|---|
| 1-413 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H    | H |
| 1-414 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H    | H |
| 1-415 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H    | H |
| 1-416 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-417 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H    | H |
| 1-418 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H    | H |
| 1-419 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cPn                     | H    | H |
| 1-420 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | 5-F  | H |
| 1-421 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | 5-Me | H |
| 1-422 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-423 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-424 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-425 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-426 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-cHx)               | H    | H |
| 1-427 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-cHx)              | H    | H |
| 1-428 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-cHx)             | H    | H |
| 1-429 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-430 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-431 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-432 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-433 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-F-Ph)                | H    | H |
| 1-434 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)                | H    | H |
| 1-435 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Cl-Ph)               | H    | H |
| 1-436 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Br-Ph)               | H    | H |
| 1-437 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-Me-Ph)               | H    | H |
| 1-438 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)               | H    | H |
| 1-439 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-Et-Ph)               | H    | H |
| 1-440 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Et-Ph)               | H    | H |
| 1-441 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-Pr-Ph)               | H    | H |
| 1-442 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Pr-Ph)               | H    | H |
| 1-443 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-iPr-Ph)              | H    | H |
| 1-444 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-iPr-Ph)              | H    | H |
| 1-445 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-Bu-Ph)               | H    | H |
| 1-446 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Bu-Ph)               | H    | H |
| 1-447 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |
| 1-448 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |
| 1-449 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-MeO-Ph)              | H    | H |
| 1-450 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)              | H    | H |
| 1-451 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-EtO-Ph)              | H    | H |
| 1-452 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtO-Ph)              | H    | H |
| 1-453 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-PrO-Ph)              | H    | H |
| 1-454 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-PrO-Ph)              | H    | H |
| 1-455 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-iPrO-Ph)             | H    | H |
| 1-456 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H    | H |
| 1-457 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -[3-(2-Et-PrO)-Ph]       | H    | H |
| 1-458 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H    | H |
| 1-459 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-iBuO-Ph)             | H    | H |
| 1-460 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H    | H |
| 1-461 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-MeS-Ph)              | H    | H |
| 1-462 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeS-Ph)              | H    | H |

47

48

|       |   |   |   |    |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|---|
| 1-463 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-464 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-465 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-466 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-467 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-468 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-469 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -[3-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-470 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-471 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-472 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-473 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-474 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-475 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-476 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-477 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-478 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-479 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-480 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Np(1)                   | H | H |
| 1-481 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Np(2)                   | H | H |
| 1-482 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-483 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-484 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-485 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-486 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-487 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-488 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Cl-Ph)               | H | H |
| 1-489 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-490 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-491 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-492 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-493 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-494 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-495 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-496 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-497 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-PrO-Ph)              | H | H |
| 1-498 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H | H |
| 1-499 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H | H |
| 1-500 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H | H |
| 1-501 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-502 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtS-Ph)              | H | H |
| 1-503 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-PrS-Ph)              | H | H |
| 1-504 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H | H |
| 1-505 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H | H |
| 1-506 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H | H |
| 1-507 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-508 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-509 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-510 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-511 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H | H |
| 1-512 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                     | H | H |

49

50

|       |                    |   |    |    |   |   |      |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|------|---|
| 1-513 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-CHx)               | H    | H |
| 1-514 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-CHx)              | H    | H |
| 1-515 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-CHx)             | H    | H |
| 1-516 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-517 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-Ph)                | H    | H |
| 1-518 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Cl-Ph)               | H    | H |
| 1-519 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Br-Ph)               | H    | H |
| 1-520 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-Ph)               | H    | H |
| 1-521 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Et-Ph)               | H    | H |
| 1-522 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Pr-Ph)               | H    | H |
| 1-523 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPr-Ph)              | H    | H |
| 1-524 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Bu-Ph)               | H    | H |
| 1-525 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |
| 1-526 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-Ph)              | H    | H |
| 1-527 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtO-Ph)              | H    | H |
| 1-528 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-PrO-Ph)              | H    | H |
| 1-529 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H    | H |
| 1-530 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H    | H |
| 1-531 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H    | H |
| 1-532 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeS-Ph)              | H    | H |
| 1-533 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtS-Ph)              | H    | H |
| 1-534 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-PrS-Ph)              | H    | H |
| 1-535 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H    | H |
| 1-536 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-(2-Et-PrS)-Ph]       | H    | H |
| 1-537 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H    | H |
| 1-538 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-CHx-Ph)              | H    | H |
| 1-539 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Ph-Ph)               | H    | H |
| 1-540 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-541 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-542 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-543 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-CHx                                    | H    | H |
| 1-544 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-CHx                                    | H    | H |
| 1-545 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-CHx                                    | H    | H |
| 1-546 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-CHx                                    | H    | H |
| 1-547 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-F-CHx)                              | H    | H |
| 1-548 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-CHx)                             | H    | H |
| 1-549 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeO-CHx)                            | H    | H |
| 1-550 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                     | H    | H |
| 1-551 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                     | H    | H |
| 1-552 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                     | H    | H |
| 1-553 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                     | H    | H |
| 1-554 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                               | H    | H |
| 1-555 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                              | H    | H |
| 1-556 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                              | 5-F  | H |
| 1-557 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                              | 5-Me | H |
| 1-558 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)                              | H    | H |
| 1-559 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)                | H    | H |
| 1-560 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)                             | H    | H |
| 1-561 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)                             | H    | H |

| 51    |                    |   |    |    |   | 52   |      |   |  |  |  |
|-------|--------------------|---|----|----|---|--|------|---|--|--|--|
| 1-562 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)                              | H    | H |  |  |  |
| 1-563 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-cHx-Ph)                              | H    | H |  |  |  |
| 1-564 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Ph-Ph)                               | H    | H |  |  |  |
| 1-565 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPh                     | H    | H |  |  |  |
| 1-566 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H    | H |  |  |  |
| 1-567 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | 5-F  | H |  |  |  |
| 1-568 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | 5-Me | H |  |  |  |
| 1-569 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H    | H |  |  |  |
| 1-570 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H    | H |  |  |  |
| 1-571 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H    | H |  |  |  |
| 1-572 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-cHx)               | H    | H |  |  |  |
| 1-573 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-cHx)              | H    | H |  |  |  |
| 1-574 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-cHx)             | H    | H |  |  |  |
| 1-575 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H    | H |  |  |  |
| 1-576 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H    | H |  |  |  |
| 1-577 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H    | H |  |  |  |
| 1-578 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H    | H |  |  |  |
| 1-579 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-F-Ph)                | H    | H |  |  |  |
| 1-580 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                | H    | H |  |  |  |
| 1-581 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Cl-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-582 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Br-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-583 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Me-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-584 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-585 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Et-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-586 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-587 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Pr-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-588 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Pr-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-589 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-iPr-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-590 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-iPr-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-591 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Bu-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-592 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Bu-Ph)               | H    | H |  |  |  |
| 1-593 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |  |  |  |
| 1-594 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |  |  |  |
| 1-595 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-MeO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-596 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-597 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-EtO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-598 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-599 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-PrO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-600 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-PrO-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-601 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-iPrO-Ph)             | H    | H |  |  |  |
| 1-602 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-iPrO-Ph)             | H    | H |  |  |  |
| 1-603 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]       | H    | H |  |  |  |
| 1-604 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]       | H    | H |  |  |  |
| 1-605 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-iBuO-Ph)             | H    | H |  |  |  |
| 1-606 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-iBuO-Ph)             | H    | H |  |  |  |
| 1-607 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-MeS-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-608 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-609 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-EtS-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-610 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-EtS-Ph)              | H    | H |  |  |  |
| 1-611 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-PrS-Ph)              | H    | H |  |  |  |

53

54

|       |                    |   |    |    |   |  |     |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|--|-----|---|
| 1-612 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-PrS-Ph)                  | H   | H |
| 1-613 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-iPrS-Ph)                 | H   | H |
| 1-614 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-iPrS-Ph)                 | H   | H |
| 1-615 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-[3-(2-Et-PrS)-Ph]           | H   | H |
| 1-616 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-[4-(2-Et-PrS)-Ph]           | H   | H |
| 1-617 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-iBuS-Ph)                 | H   | H |
| 1-618 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-iBuS-Ph)                 | H   | H |
| 1-619 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-cHx-Ph)                  | H   | H |
| 1-620 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-cHx-Ph)                  | H   | H |
| 1-621 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Ph-Ph)                   | H   | H |
| 1-622 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Ph-Ph)                   | H   | H |
| 1-623 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(2,4-diMe-Ph)               | H   | H |
| 1-624 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3,4-diMe-Ph)               | H   | H |
| 1-625 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3,5-diMe-Ph)               | H   | H |
| 1-626 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cHx                         | H   | H |
| 1-627 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                          | H   | H |
| 1-628 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-cHx                         | H   | H |
| 1-629 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-Ph                          | H   | H |
| 1-630 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                         | H   | H |
| 1-631 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                         | H   | H |
| 1-632 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                         | H   | H |
| 1-633 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                         | H   | H |
| 1-634 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)                   | H   | H |
| 1-635 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)                  | H   | H |
| 1-636 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)                 | H   | H |
| 1-637 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                          | H   | H |
| 1-638 | H                  | H | Me | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                          | H   | H |
| 1-639 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                          | H   | H |
| 1-640 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                          | H   | H |
| 1-641 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                    | H   | H |
| 1-642 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)                   | H   | H |
| 1-643 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)                   | H   | H |
| 1-644 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)     | H   | H |
| 1-645 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)                  | H   | H |
| 1-646 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)                  | H   | H |
| 1-647 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)                  | H   | H |
| 1-648 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)                  | H   | H |
| 1-649 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)                   | H   | H |
| 1-650 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cPn         | H   | H |
| 1-651 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx         | H   | H |
| 1-652 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)   | H   | H |
| 1-653 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)  | H   | H |
| 1-654 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx) | H   | H |
| 1-655 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph          | H   | H |
| 1-656 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)    | H   | H |
| 1-657 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Cl-Ph)   | H   | H |
| 1-658 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Br-Ph)   | H   | H |
| 1-659 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)   | H   | H |
| 1-660 | H                  | H | H  | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)   | 5-F | H |

55

56

|       |   |   |   |    |   |  |      |   |
|-------|---|---|---|----|---|--|------|---|
| 1-661 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | 5-Me | H |
| 1-662 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H    | H |
| 1-663 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Pr-Ph)               | H    | H |
| 1-664 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPr-Ph)              | H    | H |
| 1-665 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Bu-Ph)               | H    | H |
| 1-666 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H    | H |
| 1-667 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)              | H    | H |
| 1-668 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)              | H    | H |
| 1-669 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-PrO-Ph)              | H    | H |
| 1-670 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPrO-Ph)             | H    | H |
| 1-671 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrO)Ph]        | H    | H |
| 1-672 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iBuO-Ph)             | H    | H |
| 1-673 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)              | H    | H |
| 1-674 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtS-Ph)              | H    | H |
| 1-675 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-PrS-Ph)              | H    | H |
| 1-676 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPrS-Ph)             | H    | H |
| 1-677 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrS)Ph]        | H    | H |
| 1-678 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iBuS-Ph)             | H    | H |
| 1-679 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)              | H    | H |
| 1-680 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)               | H    | H |
| 1-681 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(2,4-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-682 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(3,4-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-683 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(3,5-diMe-Ph)           | H    | H |
| 1-684 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-685 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-686 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H    | H |
| 1-687 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H    | H |
| 1-688 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)  | H    | H |
| 1-689 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)   | H    | H |
| 1-690 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                                       | H    | H |
| 1-691 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph  | H    | H |
| 1-692 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                                       | H    | H |
| 1-693 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph  | H    | H |
| 1-694 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                                       | H    | H |
| 1-695 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-cHx)                                 | H    | H |
| 1-696 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-cHx)                                | H    | H |
| 1-697 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-cHx)                               | H    | H |
| 1-698 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph  | H    | H |
| 1-699 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)                                  | H    | H |
| 1-700 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)                                 | H    | H |
| 1-701 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Et-Ph)                                 | H    | H |
| 1-702 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)                   | H    | H |
| 1-703 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph)                                | H    | H |
| 1-704 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtO-Ph)                                | H    | H |
| 1-705 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeS-Ph)                                | H    | H |
| 1-706 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-cHx-Ph)                                | H    | H |
| 1-707 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Ph-Ph)                                 | H    | H |
| 1-708 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                                       | H    | H |
| 1-709 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-cHx)                                 | H    | H |
| 1-710 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-cHx)                                | H    | H |

|       |                    |   |    |    |   |   |   |   |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---|---|---|
| 1-711 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-cHx)              | H | H |
| 1-712 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-713 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-Ph)                 | H | H |
| 1-714 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-Ph)                | H | H |
| 1-715 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Et-Ph)                | H | H |
| 1-716 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)  | H | H |
| 1-717 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-Ph)               | H | H |
| 1-718 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtO-Ph)               | H | H |
| 1-719 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeS-Ph)               | H | H |
| 1-720 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtS-Ph)               | H | H |
| 1-721 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-cHx-Ph)               | H | H |
| 1-722 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Ph-Ph)                | H | H |
| 1-723 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                      | H | H |
| 1-724 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-725 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                      | H | H |
| 1-726 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-727 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-728 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-729 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-730 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-731 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-732 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-733 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-734 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-735 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-736 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-737 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-738 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-739 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-740 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-741 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cPn                     | H | H |
| 1-742 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-743 | H                  | H | Me | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-744 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-745 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-746 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-747 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-748 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-749 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-750 | H                  | H | Me | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-751 | Me                 | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-752 | CO <sub>2</sub> Me | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-753 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-754 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Cl-Ph)               | H | H |
| 1-755 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-756 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-757 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-758 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-759 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-760 | H                  | H | H  | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Bu-Ph)               | H | H |

|       |   |   |   |    |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|---|
| 1-761 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)                 | H | H |
| 1-762 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-MeO-Ph)                              | H | H |
| 1-763 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-EtO-Ph)                              | H | H |
| 1-764 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-PrO-Ph)                              | H | H |
| 1-765 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-iPrO-Ph)                             | H | H |
| 1-766 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]                       | H | H |
| 1-767 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-iBuO-Ph)                             | H | H |
| 1-768 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-MeS-Ph)                              | H | H |
| 1-769 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-EtS-Ph)                              | H | H |
| 1-770 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-PrS-Ph)                              | H | H |
| 1-771 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-iPrS-Ph)                             | H | H |
| 1-772 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-[4-(2-Et-PrS)-Ph]                       | H | H |
| 1-773 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-iBuS-Ph)                             | H | H |
| 1-774 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-cHx-Ph)                              | H | H |
| 1-775 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Ph-Ph)                               | H | H |
| 1-776 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2,4-diMe-Ph)                           | H | H |
| 1-777 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3,4-diMe-Ph)                           | H | H |
| 1-778 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3,5-diMe-Ph)                           | H | H |
| 1-779 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-cHx                                     | H | H |
| 1-780 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-Ph                                      | H | H |
| 1-781 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O-cHx                                     | H | H |
| 1-782 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O-Ph                                      | H | H |
| 1-783 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-784 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-785 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-786 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-787 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-788 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-789 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-790 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-791 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-792 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-793 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-794 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-795 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-796 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |
| 1-797 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-798 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-799 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-800 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-801 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-802 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-803 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Cl-Ph)               | H | H |
| 1-804 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Br-Ph)               | H | H |
| 1-805 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-806 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-807 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Pr-Ph)               | H | H |
| 1-808 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPr-Ph)              | H | H |
| 1-809 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Bu-Ph)               | H | H |
| 1-810 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |



61

62

|       |   |   |   |    |   |  |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|--|---|---|
| 1-811 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)       | H | H |
| 1-812 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)       | H | H |
| 1-813 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-PrO-Ph)       | H | H |
| 1-814 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPrO-Ph)      | H | H |
| 1-815 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrO)Ph] | H | H |
| 1-816 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iBuO-Ph)      | H | H |
| 1-817 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)       | H | H |
| 1-818 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtS-Ph)       | H | H |
| 1-819 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-PrS-Ph)       | H | H |
| 1-820 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iPrS-Ph)      | H | H |
| 1-821 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -[4-(2-Et-PrS)Ph] | H | H |
| 1-822 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-iBuS-Ph)      | H | H |
| 1-823 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-cHx-Ph)       | H | H |
| 1-824 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Ph-Ph)        | H | H |
| 1-825 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(2,4-diMe-Ph)    | H | H |
| 1-826 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(3,4-diMe-Ph)    | H | H |
| 1-827 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -(3,5-diMe-Ph)    | H | H |
| 1-828 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx              | H | H |
| 1-829 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph               | H | H |
| 1-830 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx              | H | H |
| 1-831 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph               | H | H |
| 1-832 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -cHx   | H | H |
| 1-833 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -Ph  | H | H |
| 1-834 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-835 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-836 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-837 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-838 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-839 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-840 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-841 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-842 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-843 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-844 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                           | H | H |
| 1-845 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                            | H | H |
| 1-846 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-CH <sub>2</sub> O)-Ph]  | H | H |
| 1-847 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)Ph]                         | H | H |
| 1-848 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)Ph]                         | H | H |
| 1-849 | H | H | H | Me | 2 | -(4-BzO-Ph)  | H | H |
| 1-850 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph]                         | H | H |
| 1-851 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)-Ph]                         | H | H |
| 1-852 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                                  | H | H |
| 1-853 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                                   | H | H |
| 1-854 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                                  | H | H |
| 1-855 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                                   | H | H |
| 1-856 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cPn                                  | H | H |
| 1-857 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                                  | H | H |
| 1-858 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                                   | H | H |
| 1-859 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-Ph)                             | H | H |
| 1-860 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-Ph)                            | H | H |

63

64

|       |   |   |   |    |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|---|
| 1-861 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Et-Ph)                   | H | H |
| 1-862 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)     | H | H |
| 1-863 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-Ph)                  | H | H |
| 1-864 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtO-Ph)                  | H | H |
| 1-865 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeS-Ph)                  | H | H |
| 1-866 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-cHx-Ph)                  | H | H |
| 1-867 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Ph-Ph)                   | H | H |
| 1-868 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cPn                         | H | H |
| 1-869 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                         | H | H |
| 1-870 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                          | H | H |
| 1-871 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-F-Ph)                    | H | H |
| 1-872 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Me-Ph)                   | H | H |
| 1-873 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Et-Ph)                   | H | H |
| 1-874 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)     | H | H |
| 1-875 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeO-Ph)                  | H | H |
| 1-876 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-EtO-Ph)                  | H | H |
| 1-877 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeS-Ph)                  | H | H |
| 1-878 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-cHx-Ph)                  | H | H |
| 1-879 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Ph-Ph)                   | H | H |
| 1-880 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx                         | H | H |
| 1-881 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph                          | H | H |
| 1-882 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-cHx  | H | H |
| 1-883 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-Ph   | H | H |
| 1-884 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                   | H | H |
| 1-885 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                    | H | H |
| 1-886 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                   | H | H |
| 1-887 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                    | H | H |
| 1-888 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-cHx                                  | H | H |
| 1-889 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-Ph                                   | H | H |
| 1-890 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                  | H | H |
| 1-891 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                   | H | H |
| 1-892 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> -cHx                                     | H | H |
| 1-893 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> -Ph                                      | H | H |
| 1-894 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-895 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-896 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cPn                     | H | H |
| 1-897 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                     | H | H |
| 1-898 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-899 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-900 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-901 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                      | H | H |
| 1-902 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-903 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-904 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-905 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-906 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-907 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-908 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-909 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-cHx-Ph)              | H | H |
| 1-910 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Ph-Ph)               | H | H |

65

66

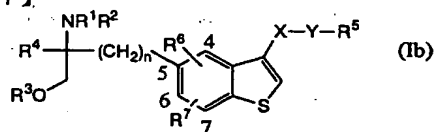
|       |   |   |   |    |   |  |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|--|---|---|
| 1-911 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cPn                      | H | H |
| 1-912 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                      | H | H |
| 1-913 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-cHx)                | H | H |
| 1-914 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-cHx)               | H | H |
| 1-915 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-cHx)              | H | H |
| 1-916 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-917 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)                 | H | H |
| 1-918 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)                | H | H |
| 1-919 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Et-Ph)                | H | H |
| 1-920 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)  | H | H |
| 1-921 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph)               | H | H |
| 1-922 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtO-Ph)               | H | H |
| 1-923 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeS-Ph)               | H | H |
| 1-924 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-cHx-Ph)               | H | H |
| 1-925 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Ph-Ph)                | H | H |
| 1-926 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                      | H | H |
| 1-927 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-928 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx                      | H | H |
| 1-929 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph                       | H | H |
| 1-930 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-cHx                                     | H | H |
| 1-931 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                                      | H | H |
| 1-932 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPn                     | H | H |
| 1-933 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx                     | H | H |
| 1-934 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-cHx)               | H | H |
| 1-935 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-cHx)              | H | H |
| 1-936 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-cHx)             | H | H |
| 1-937 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | H | H |
| 1-938 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                | H | H |
| 1-939 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)               | H | H |
| 1-940 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)               | H | H |
| 1-941 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-CF <sub>3</sub> -Ph) | H | H |
| 1-942 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)              | H | H |
| 1-943 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)              | H | H |
| 1-944 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)              | H | H |
| 1-945 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx                       | H | H |
| 1-946 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph                        | H | H |
| 1-947 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                       | H | H |
| 1-948 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                        | H | H |
| 1-949 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                       | H | H |
| 1-950 | H | H | H | Et | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                        | H | H |
| 1-951 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx                   | H | H |
| 1-952 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph                    | H | H |
| 1-953 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx                   | H | H |
| 1-954 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph                    | H | H |
| 1-955 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(cHx-CH <sub>2</sub> O)-Ph]                                | H | H |
| 1-956 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph]                | H | H |
| 1-957 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)-Ph]                | H | H |
| 1-958 | H | H | H | Et | 2 | -(4-BzO-Ph)  | H | H |
| 1-959 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph]                 | H | H |
| 1-960 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)-Ph]                 | H | H |

| 67    |   |   |   |    |   | 68   |   |   |   |   |  |
|-------|---|---|---|----|---|--|---|---|---|---|--|
| 1-961 | H | H | H | Pr | 2 | $-(\text{CH}_2)_5-\text{cHx}$                                | H | H | H | H |  |
| 1-962 | H | H | H | Pr | 2 | $-(\text{CH}_2)_5-\text{Ph}$                                 | H | H | H | H |  |
| 1-963 | H | H | H | Pr | 2 | $-(\text{CH}_2)_6-\text{cHx}$                                | H | H | H | H |  |
| 1-964 | H | H | H | Pr | 2 | $-(\text{CH}_2)_6-\text{Ph}$                                 | H | H | H | H |  |
| 1-965 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{cHx}$             | H | H | H | H |  |
| 1-966 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{cHx}$         | H | H | H | H |  |
| 1-967 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{Ph}$          | H | H | H | H |  |
| 1-968 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{cHx}$         | H | H | H | H |  |
| 1-969 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{Ph}$          | H | H | H | H |  |
| 1-970 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{cHx}$ | H | H | H | H |  |
| 1-971 | H | H | H | Pr | 2 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{Ph}$  | H | H | H | H |  |
| 1-972 | H | H | H | Pr | 2 | $-[4-(\text{cHx}-\text{CH}_2\text{O})-\text{Ph}]$            | H | H | H | H |  |
| 1-973 | H | H | H | Pr | 2 | $-(4-\text{BzO}-\text{Ph})$                                  | H | H | H | H |  |
| 1-974 | H | H | H | Me | 3 | $-(\text{CH}_2)_5-\text{cHx}$                                | H | H | H | H |  |
| 1-975 | H | H | H | Me | 3 | $-(\text{CH}_2)_6-\text{cHx}$                                | H | H | H | H |  |
| 1-976 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{cHx}$            | H | H | H | H |  |
| 1-977 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{cHx}$            | H | H | H | H |  |
| 1-978 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{cHx}$         | H | H | H | H |  |
| 1-979 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{cHx}$         | H | H | H | H |  |
| 1-980 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{cHx}$                      | H | H | H | H |  |
| 1-981 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{cHx}$                      | H | H | H | H |  |
| 1-982 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{Ph}$                       | H | H | H | H |  |
| 1-983 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{Ph}$                       | H | H | H | H |  |
| 1-984 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_4-\text{cHx}$           | H | H | H | H |  |
| 1-985 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_5-\text{cHx}$           | H | H | H | H |  |
| 1-986 | H | H | H | Me | 3 | $-[4-(\text{cHx}-\text{CH}_2\text{O})-\text{Ph}]$            | H | H | H | H |  |
| 1-987 | H | H | H | Me | 3 | $-(4-\text{BzO}-\text{Ph})$                                  | H | H | H | H |  |
| 1-988 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{cPn}$     | H | H | H | H |  |
| 1-989 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{cPn}$ | H | H | H | H |  |
| 1-990 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{cHx}$     | H | H | H | H |  |
| 1-991 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{cHx}$ | H | H | H | H |  |
| 1-992 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{Ph}$      | H | H | H | H |  |
| 1-993 | H | H | H | Me | 3 | $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{Ph}$  | H | H | H | H |  |

【0076】

Figure 1. The effect of the concentration of the  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution on the amount of the released  $\text{H}_2\text{O}_2$  from the  $\text{H}_2\text{O}_2$ -loaded hydrogel. The amount of the released  $\text{H}_2\text{O}_2$  was measured by the amount of the released  $\text{H}_2\text{O}_2$  from the  $\text{H}_2\text{O}_2$ -loaded hydrogel. The amount of the released  $\text{H}_2\text{O}_2$  was measured by the amount of the released  $\text{H}_2\text{O}_2$  from the  $\text{H}_2\text{O}_2$ -loaded hydrogel.

2009年12月10日 星期四



40

| Compd. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | n | -X-Y-R <sup>5</sup>                   | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---------------------------------------|----------------|----------------|
| 2-1    | H              | H              | H              | Me             | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CHx | H              | H              |
| 2-2    | H              | H              | H              | Me             | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph  | H              | H              |
| 2-3    | H              | H              | H              | Me             | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CHx | H              | H              |
| 2-4    | H              | H              | H              | Me             | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph  | H              | H              |

|      |   |   |   |    |   |  |   |   |
|------|---|---|---|----|---|--|---|---|
| 2-5  | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cPn              | H | H |
| 2-6  | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx              | H | H |
| 2-7  | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-cHx)        | H | H |
| 2-8  | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-cHx)       | H | H |
| 2-9  | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-cHx)      | H | H |
| 2-10 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph               | H | H |
| 2-11 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-F-Ph)         | H | H |
| 2-12 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Me-Ph)        | H | H |
| 2-13 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-Et-Ph)        | H | H |
| 2-14 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeO-Ph)       | H | H |
| 2-15 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-EtO-Ph)       | H | H |
| 2-16 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(4-MeS-Ph)       | H | H |
| 2-17 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cPn              | H | H |
| 2-18 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx              | H | H |
| 2-19 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-F-cHx)        | H | H |
| 2-20 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Me-cHx)       | H | H |
| 2-21 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeO-cHx)      | H | H |
| 2-22 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph               | H | H |
| 2-23 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-F-Ph)         | H | H |
| 2-24 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Me-Ph)        | H | H |
| 2-25 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-Et-Ph)        | H | H |
| 2-26 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-MeO-Ph)       | H | H |
| 2-27 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(4-EtO-Ph)       | H | H |
| 2-28 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -cHx              | H | H |
| 2-29 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph               | H | H |
| 2-30 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cPn              | H | H |
| 2-31 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx              | H | H |
| 2-32 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-F-cHx)      | H | H |
| 2-33 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Me-cHx)     | H | H |
| 2-34 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-MeO-cHx)    | H | H |
| 2-35 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-Ph             | H | H |
| 2-36 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-F-Ph)       | H | H |
| 2-37 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-Me-Ph)      | H | H |
| 2-38 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-MeO-Ph)     | H | H |
| 2-39 | H | H | H | Me | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(4-EtO-Ph)     | H | H |
| 2-40 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -cHx                        | H | H |
| 2-41 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -Ph                         | H | H |
| 2-42 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx        | H | H |
| 2-43 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph         | H | H |
| 2-44 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx        | H | H |
| 2-45 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph         | H | H |
| 2-46 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)   | H | H |
| 2-47 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)  | H | H |
| 2-48 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph) | H | H |
| 2-49 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx        | H | H |
| 2-50 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph         | H | H |
| 2-51 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)   | H | H |
| 2-52 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)  | H | H |
| 2-53 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph) | H | H |
| 2-54 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx        | H | H |

| 71    |   |   |   |    | 72 |   |   |   |  |
|-------|---|---|---|----|----|---|---|---|--|
| 2-55  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph          | H | H |  |
| 2-56  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx         | H | H |  |
| 2-57  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph          | H | H |  |
| 2-58  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-cHx                        | H | H |  |
| 2-59  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-Ph                         | H | H |  |
| 2-60  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                   | H | H |  |
| 2-61  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                  | H | H |  |
| 2-62  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)                 | H | H |  |
| 2-63  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx        | H | H |  |
| 2-64  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph         | H | H |  |
| 2-65  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)   | H | H |  |
| 2-66  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)  | H | H |  |
| 2-67  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph) | H | H |  |
| 2-68  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx        | H | H |  |
| 2-69  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph         | H | H |  |
| 2-70  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)   | H | H |  |
| 2-71  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)  | H | H |  |
| 2-72  | H | H | H | Me | 2  | -CH=CH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph) | H | H |  |
| 2-73  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-CH <sub>2</sub> -cHx                           | H | H |  |
| 2-74  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-CH <sub>2</sub> -Ph                            | H | H |  |
| 2-75  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cHx           | H | H |  |
| 2-76  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph            | H | H |  |
| 2-77  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cPn           | H | H |  |
| 2-78  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx           | H | H |  |
| 2-79  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-cHx)     | H | H |  |
| 2-80  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-cHx)    | H | H |  |
| 2-81  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-cHx)   | H | H |  |
| 2-82  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph            | H | H |  |
| 2-83  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-F-Ph)      | H | H |  |
| 2-84  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)     | H | H |  |
| 2-85  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Et-Ph)     | H | H |  |
| 2-86  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)    | H | H |  |
| 2-87  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-EtO-Ph)    | H | H |  |
| 2-88  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeS-Ph)    | H | H |  |
| 2-89  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cPn           | H | H |  |
| 2-90  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx           | H | H |  |
| 2-91  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-cHx)     | H | H |  |
| 2-92  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-cHx)    | H | H |  |
| 2-93  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-cHx)   | H | H |  |
| 2-94  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph            | H | H |  |
| 2-95  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-F-Ph)      | H | H |  |
| 2-96  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Me-Ph)     | H | H |  |
| 2-97  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-Et-Ph)     | H | H |  |
| 2-98  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-MeO-Ph)    | H | H |  |
| 2-99  | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(4-EtO-Ph)    | H | H |  |
| 2-100 | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx           | H | H |  |
| 2-101 | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph            | H | H |  |
| 2-102 | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx           | H | H |  |
| 2-103 | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph            | H | H |  |
| 2-104 | H | H | H | Me | 2  | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-cPn                          | H | H |  |

|       |   |   |   |    |   |  |   |   |
|-------|---|---|---|----|---|--|---|---|
| 2-105 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-cHx                         | H | H |
| 2-106 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-F-cHx)                   | H | H |
| 2-107 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-cHx)                  | H | H |
| 2-108 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeO-cHx)                 | H | H |
| 2-109 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-Ph                          | H | H |
| 2-110 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)                    | H | H |
| 2-111 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)                   | H | H |
| 2-112 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)                   | H | H |
| 2-113 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)                  | H | H |
| 2-114 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)                  | H | H |
| 2-115 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)                  | H | H |
| 2-116 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPn         | H | H |
| 2-117 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx         | H | H |
| 2-118 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-cHx)   | H | H |
| 2-119 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-cHx)  | H | H |
| 2-120 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-cHx) | H | H |
| 2-121 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph          | H | H |
| 2-122 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)    | H | H |
| 2-123 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Me-Ph)   | H | H |
| 2-124 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Et-Ph)   | H | H |
| 2-125 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeO-Ph)  | H | H |
| 2-126 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-EtO-Ph)  | H | H |
| 2-127 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-MeS-Ph)  | H | H |
| 2-128 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cPn         | H | H |
| 2-129 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -cHx         | H | H |
| 2-130 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-cHx)   | H | H |
| 2-131 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-cHx)  | H | H |
| 2-132 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-cHx) | H | H |
| 2-133 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph          | H | H |
| 2-134 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)    | H | H |
| 2-135 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)   | H | H |
| 2-136 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-Et-Ph)   | H | H |
| 2-137 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)  | H | H |
| 2-138 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-EtO-Ph)  | H | H |
| 2-139 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(4-MeS-Ph)  | H | H |
| 2-140 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx           | H | H |
| 2-141 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph            | H | H |
| 2-142 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx           | H | H |
| 2-143 | H | H | H | Me | 2 | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph            | H | H |
| 2-144 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-CH <sub>2</sub> O)-Ph]                    | H | H |
| 2-145 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph]    | H | H |
| 2-146 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(cHx-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)-Ph]    | H | H |
| 2-147 | H | H | H | Me | 2 | -(4-BzO-Ph)  | H | H |
| 2-148 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph]     | H | H |
| 2-149 | H | H | H | Me | 2 | -[4-(Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O)-Ph]     | H | H |
| 2-150 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx              | H | H |
| 2-151 | H | H | H | Et | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx              | H | H |
| 2-152 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx          | H | H |
| 2-153 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx          | H | H |
| 2-154 | H | H | H | Et | 2 | -[4-(cHx-CH <sub>2</sub> O)-Ph]                    | H | H |

| 75    |   |   |   |    |   | 76   |   |   |  |  |  |
|-------|---|---|---|----|---|--|---|---|--|--|--|
| 2-155 | H | H | H | Et | 2 | -(4-BzO-Ph)                                | H | H |  |  |  |
| 2-156 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx | H | H |  |  |  |
| 2-157 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph  | H | H |  |  |  |
| 2-158 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -cHx      | H | H |  |  |  |
| 2-159 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -cHx      | H | H |  |  |  |
| 2-160 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -cHx  | H | H |  |  |  |
| 2-161 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -cHx  | H | H |  |  |  |
| 2-162 | H | H | H | Pr | 2 | -[4-(cHx-CH <sub>2</sub> O)-Ph]            | H | H |  |  |  |
| 2-163 | H | H | H | Pr | 2 | -(4-BzO-Ph)                                | H | H |  |  |  |
| 2-164 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cHx | H | H |  |  |  |
| 2-165 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph  | H | H |  |  |  |

【0077】上記表1及び2において、好適な化合物としては、

例示化合物番号：1-19～1-31, 1-34～1-37, 1-41～1-50, 1-54～1-57, 1-61～1-71, 1-75～1-78, 1-82～1-132, 1-136～1-139, 1-143～1-192, 1-226, 1-230～1-233, 1-237～1-247, 1-253～1-256, 1-260～1-319, 1-323～1-326, 1-330～1-359, 1-398, 1-402, 1-412～1-422, 1-426～1-429, 1-433～1-516, 1-547～1-550, 1-554～1-568, 1-572～1-575, 1-579～1-630, 1-634～1-637, 1-641～1-708, 1-712～1-724, 1-731～1-742, 1-746～1-749, 1-753～1-831, 1-852～1-881, 1-891～1-960, 2-1～2-27, 2-31～2-39, 2-73～2-101, 2-104～2-153

を挙げることができ、更に好適には、

例示化合物番号：1-226, 1-230～1-233, 1-237～1-247, 1-253～1-256, 1-260～1-319, 1-323～1-326, 1-330～1-359, 1-412～1-422, 1-426～1-429, 1-433～1-511, 1-547～1-550, 1-554～1-568, 1-572～1-575, 1-579～1-630, 1-634～1-637, 1-641～1-651, 1-659～1-687, 1-690～1-694, 1-698～1-708, 1-731～1-742, 1-749, 1-753～1-780, 1-783, 1-787～1-797, 1-801～1-827, 2-1～2-27, 2-31～2-39, 2-73～2-101, 2-104, 2-105, 2-109～2-117, 2-121～2-129, 2-133～2-139, 2-140～2-144

3

を挙げることができ、より好適には、

例示化合物番号：1-226, 1-233, 1-237～1-247, 1-260～1-285, 1-309～1-313, 1-317～1-319, 1-326, 1-330, 1-333～1-336, 1-338, 1-412～1-422, 1-429, 1-433～1-481, 1-550, 1-554～1-568, 1-575, 1-579～1-627, 1-630, 1-690, 1-691, 1-698, 1-708, 1-731, 1-742, 2-104, 2-105, 2-109～2-117を挙げることができる。

【0078】

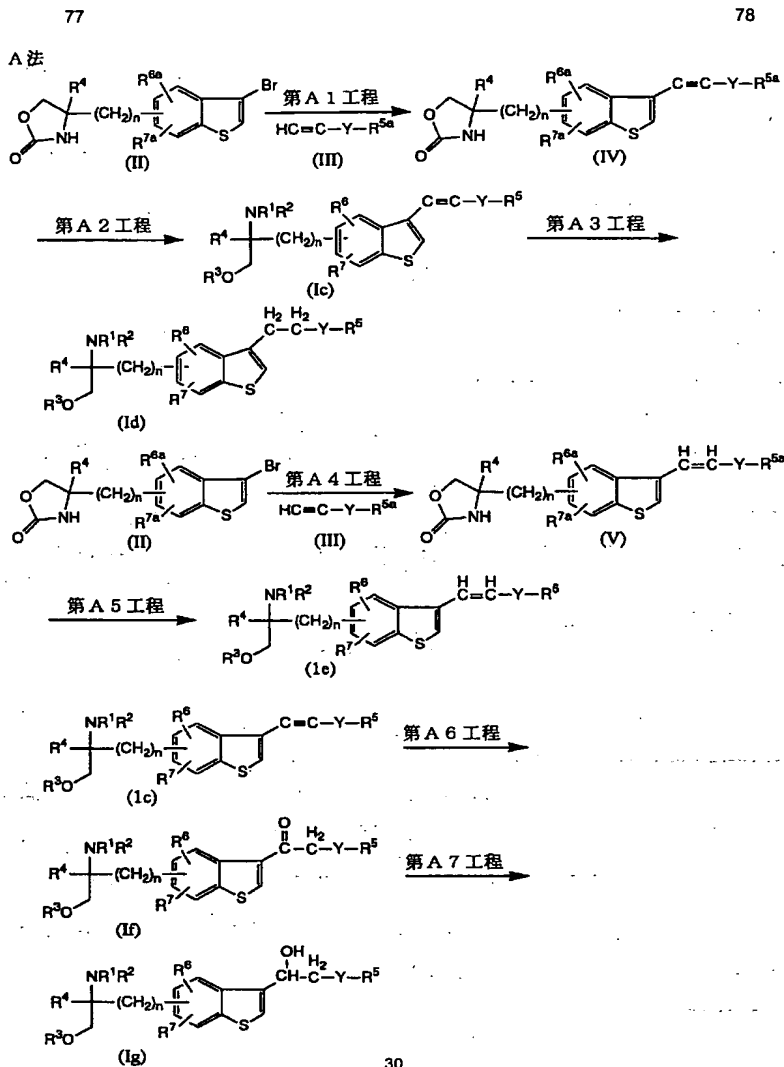
【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

【0079】A法は、化合物(I)において、Xがエチレン基である化合物(Ic)、Xがエチレン基である化合物(Id)、Xがビニレン基である化合物(Ie)、Xが-CO-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物(I f)、Xが-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-を有する基である化合物(I g)及びXがアリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物(I h)を製造する方法である。

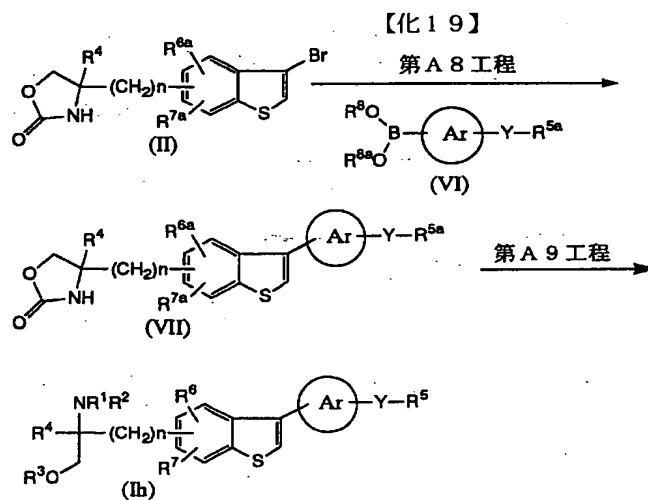
【0080】

【化18】





【0081】



【0082】上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Y$ 及び $n$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ は、各々 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ 基におい

て置換基として含まれるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基である他 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$

基の基の定義における基と同様の基を示し、 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、同一に水素原子を示すか又は一緒に低級アルキル基を示し、環Arは、アリール基又は置換基群aから選択される少なくとも1個の基で置換されたアリール基を示す。

【0083】上記において、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、前述したものと同意義を示し、好適には、低級アルコキシカルボニル基又は低級脂肪族アシル基であり、最も好適には、*t*-ブトキシカルボニル基又はアセチル基である。

【0084】上記において、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る反応における」ヒドロキシ基の保護基と同意義を示し、好適には、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基又は（低級アルコキシ）メチル基であり、更に好適には、低級脂肪族アシル基又は（低級アルコキシ）メチル基であり、最も好適にはアセチル基又はメトキシメチル基である。

【0085】上記において、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記低級アルキル基、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル基であり、好適には低級アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0086】第A1工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物を、不活性溶媒中、窒素雰囲気下、塩基及びパラジウム触媒の存在下、一般式(III)を有する化合物とSonogashira coupling反応させることにより行なわれる。

【0087】上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素

類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；であり、好適には、エーテル類、アミド類又はスルホキシド類（最も好適には、アミド類又はエーテル類）である。また、反応溶媒中に少量の水を添加することで、反応の進行が促進されることがある。

【0088】上記反応に使用される塩基としては、通常Sonogashira coupling反応に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類；であり、好適には有機アミン類（最も好適にはトリエチルアミン）である。

【0089】上記反応に使用されるパラジウム触媒としては、通常Sonogashira coupling反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、炭酸パラジウムのようなパラジウム塩類、配位子と錯体を形成しているジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体のようなパラジウム塩錯体類を挙げることができる。

【0090】また、添加剤として、沃化銅(I)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを使用することにより、収率を向上させることができる。

【0091】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

【0092】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反

応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

【0093】本工程の目的化合物（IV）は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム—シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0094】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0095】第A2工程は、一般式（Ic）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（IV）を塩基と反応させ加水分解した後、所望によりR<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護することにより行われる。

【0096】化合物（IV）を塩基と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒（最も好適には、メタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒）である。

【0097】化合物（IV）を塩基と反応させる際に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用される塩基と同様なものを挙げることがで

き、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には、水酸化カリウム、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム）である。

【0098】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至250℃（好適には0℃乃至150℃）である。

【0099】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至72時間（好適には1時間乃至48時間）である。

【0100】所望の工程である、アミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W. McOmish, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により行うことができ、例えば、以下のように行うことができる。

【0101】アミノ基の保護基が、シリル類である場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

【0102】上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類が好適である。

【0103】反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、0℃乃至50℃で10分間乃至18時間実施される。

【0104】アミノ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

【0105】上記反応に使用される酸としては、通常酸として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、磷酸、硝酸のような無機酸であり、好適には塩酸である。

【0106】上記反応に使用される塩基としては、通常塩基として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアン

モニア類；が用いられる。

【0107】上記反応に使用される不活性溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；水と上記有機溶媒との混合溶媒；であり、好適にはエーテル類（最も好適にはジオキサン）である。

【0108】反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、0℃乃至150℃で、1時間乃至10時間反応させる。

【0109】アミノ基の保護基が、アラキル類又はアラキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0110】接触還元による除去に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（最も好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

【0111】接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン塩化ロジウム、パラジウム硫酸バリウムが用いられる。

【0112】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0113】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触

媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃で、5分間乃至24時間実施される。

【0114】酸化による除去において使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（最も好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

【0115】使用される酸化剤としては、通常酸化剤として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノ（DDQ）が用いられる。

【0116】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

【0117】また、アミノ基の保護基が、アラキル類である場合には、酸を用いて保護基を除去することもできる。

【0118】上記反応に使用される酸は、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミドのようなルイス酸；酸性イオン交換樹脂；であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

【0119】上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレ

ングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

【0120】反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至沸点温度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0121】反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

【0122】アミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、アミノの保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより行われる。

【0123】尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0124】ヒドロキシ基の保護基として、シリル類を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

【0125】弗素アニオンにより保護基を除去する場合に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；上記溶媒の混合溶媒；である。

【0126】尚、弗素アニオンにより保護基を除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

【0127】弗素アニオンにより保護基を除去する場合の反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等

により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、1時間乃至24時間実施される。

【0128】無機酸又は有機酸により保護基を除去する場合、アミノ基又はイミノ基の保護基がアルキル類である場合の除去反応の条件と同様にして、無機酸又は有機酸と処理することにより達成される。

【0129】ヒドロキシ基の保護基が、アルキル類又はアルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0130】接触還元による除去に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、アミノ基又はイミノ基の保護基が、アルキル類又はアルキルオキシカルボニル類である場合、還元剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができ、好適にはアルコール類（最も好適にはメタノール）である。

【0131】接触還元による除去に使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、アミノ基又はイミノ基の保護基が、アルキル類又はアルキルオキシカルボニル類である場合、還元剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性触媒と同様なものを挙げることができ、好適にはパラジウム-炭素である。

【0132】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0133】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $70^{\circ}\text{C}$ ）、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

【0134】酸化による除去において使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、アミノ基の保護基が、アルキル類又はアルキルオキシカルボニル類である場合、酸化剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができる。

【0135】使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、例えば、アミノ基の保護基が、アルキル類又はアルキルオキシカルボニル類である場合、酸化剤と接触させることにより除去する際に使用される酸化剤と同様なものを挙げるができる。

【0136】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で、10分間乃至24時間実施される。

【0137】また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール

ル、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによって除去できる。

【0138】更に、ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又は、トリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いることにより、保護基を除去することができる。

【0139】塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はアルキルシリルハライド類を用いて保護基を除去場合使用される不活性溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；上記溶媒の混合溶媒；が挙げられる。

【0140】塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はアルキルシリルハライド類を用いて保護基を除去場合の反

応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常は $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ で、5分間乃至72時間実施される。

【0141】尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。

【0142】ヒドロキシ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル基類である場合には、溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

【0143】上記反応において使用される塩基としては、通常塩基として使用されるもので化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類；であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

【0144】上記反応において使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル

のようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；上記溶媒の混合溶媒が好適である。

【0145】反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で、1時間乃至10時間実施される。

【0146】ヒドロキシ基の保護基が、アルコキシメチル類、テトラヒドロピラニル類、テトラヒドロチオピラニル類、テトラヒドロフラニル類、テトラヒドロチオフラニル類又は置換されたエチル類である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0147】上記反応に使用される酸としては、通常、プレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0148】上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（最も好適には、テトラヒドロフラン）又はアルコール類（最も好適には、メタノール）である。

【0149】反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

【0150】ヒドロキシ基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0151】尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス(メチルジフェニルホスフィン)(1, 5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0152】カルボキシ基の保護基が、低級アルキル基又は低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル基である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0153】アミノ及びヒドロキシ基を保護する方法は、その保護基の種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis(Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc. 社発行)に記載された方法により行うことができ、例えば、以下のように行うことができる。

【0154】アミノ基を保護する方法としては、例えば、化合物(Ic)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である化合物を、不活性溶媒中(好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；である。)、塩基(トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)の存在下又は非存在下、下記化合物



[上記式中、R<sup>1a</sup>はアミノ基の保護基(前述したものと同意義を示す。)を示し、Qはハロゲン原子を示す。]と、0℃乃至50℃(好適には室温付近)で30分間乃至10時間(好適には1時間乃至5時間)反応させることにより行なわれる。

【0155】ヒドロキシ基を保護する方法としては、例えば、化合物(Ic)において、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物を、不活性溶媒中(好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素の

ようなハロゲン化炭化水素類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類)、塩基の存在下(好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)、下記化合物



[上記式中、R<sup>3a</sup>は水酸基の保護基(前述したものと同意義を示す。)を示し、Qは前述したものと同意義を示す。]と、0℃乃至50℃(好適には室温付近)で30分間乃至24時間(好適には1時間乃至24時間)反応させることにより行なわれる。

【0156】アミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシ基の保護基の除去、並びに、アミノ基及び/又はヒドロキシ基の保護は、順不同で希望する反応を順次実施することができる。

【0157】本工程の目的化合物(Ic)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化成社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。)を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0158】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0159】第A3工程は、一般式(Id)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(Ic)を還元(好適には、水素雰囲気下、接触還元)した後、所望によりR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び/若しくはカルボキシ基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに/又は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護することにより行なわれる。

【0160】接触還元による除去に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベン

ゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸、塩酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類又はエーテル類（最も好適には、メタノール）である。

【0161】接触還元を使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0162】反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0163】反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至96時間（好適には15分乃至72時間）である。

【0164】所望により行われる $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法は、前記A法第A2工程のアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法と同様に行なわれる。

【0165】本工程の目的化合物（Id）は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を

適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0166】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0167】第A4工程は、一般式（V）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（III）をカテコールボランと反応させた後、化合物（II）とSuzuki coupling反応させることにより行なわれる。

【0168】化合物（III）をカテコールボランと反応させる際の反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ （好適には $10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0169】化合物（III）をカテコールボランと反応させる際の反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0170】その後、Suzuki coupling反応させる方法は、前記A法第A1工程のSonogashira coupling反応と同様に行われる。

【0171】上記反応に使用される溶媒、塩基及びパラジウム触媒としては、前記A法第A1工程で用いられるものと同様なものを挙げる事ができる。

【0172】本工程の目的化合物（V）は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0173】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0174】第A5工程は、一般式（Ie）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（V）を塩基と反応させ加水分解した後、所望により $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護することにより行



われ、本工程は前記A法第A2工程と同様に行われる。

【0175】第A6工程は、一般式(I f)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(I c)を、不活性溶媒中、酸触媒を用いた水の付加反応により行なわれ、その後所望によりR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護することにより行われる。

【0176】上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノールのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類である。

【0177】上記反応に使用される酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができ、好適には無機酸である。

【0178】反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至100℃）である。

【0179】反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至96時間（好適には15分乃至72時間）である。

【0180】所望により行われるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又

は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護する方法は、前記A法第A2工程のアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護する方法と同様に行なわれる。

【0181】第A7工程は、一般式(I g)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(I f)のCO基を-CH(OH)-基に還元することにより行なわれ、その後所望によりR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、R<sup>3</sup>におけるヒドロキシ基を保護することにより行われる。

【0182】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアルコール類（最も好適には、メタノール又はエタノール）である。

【0183】上記反応に使用される還元剤としては、CO基を-CH(OH)-基に還元できる還元剤であれば特に限定はされないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウム化合物；であり、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類（水素化シアノホウ素ナトリウム）である。

【0184】反応温度は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-10℃乃至100℃（好適には-20℃乃至20℃）である。

【0185】反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至48時間（好適には30分間乃至12時間）である。

【0186】所望により行われるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>におけるアミノ基を保護すること、並びに／又

は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法は、前記A法第A2工程のアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法と同様に行なわれる。

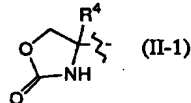
【0187】第A8工程は、一般式(VII)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(VI)を有する化合物を、化合物(II)とSuzuki coupling反応させることにより行なわれ、本工程は、前記A法第A4工程の、カテコールボランと反応させた化合物(III)を化合物(II)とSuzuki coupling反応させる方法と同様に行なわれる。

【0188】第A9工程は、一般式(Ih)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(VII)を塩基と反応させ加水分解した後、所望により $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護することにより行われ、本工程は前記A法第A2工程と同様に行われる。

【0189】また、化合物(II)において、下記(I-1)基

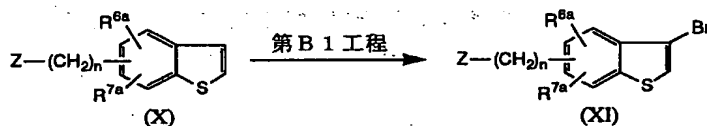
【0190】

【化20】



【0191】[上記式中、 $R^4$ は前述したものと同意議を示す。]の代わりに、下記(I I-2)基

B法



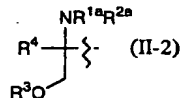
【0198】上記式中、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 及び $n$ は前述したものと同意議を示し、 $Z$ は、前記(I I-1)基又は(I I-2)基を示す。

【0199】第B1工程は、化合物(XI)を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(X)を有する化合物を臭素化剤と反応させることにより行なわれる。

【0200】上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムア

【0192】

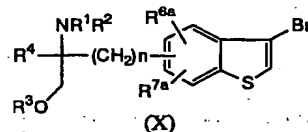
【化21】



【0193】[上記式中、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ は、 $R^1$ 及び $R^2$ 基が同時に水素原子を示さない他 $R^1$ 及び $R^2$ 基の定義における基と同様の基を示し、 $R^3$ 及び $R^4$ は前述したものと同意議を示す。]を有する化合物(X)

【0194】

【化22】



【0195】をA法の出発原料として用いて、化合物(II)又は(VI)と反応させた後、所望により $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $R^1$ 及び $R^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに／又は、 $R^3$ におけるヒドロキシ基を保護することにより、(II-1)基を開環する工程を省略して直接目的化合物(Ic)～(Ih)を製造することもできる。

【0196】B法は、化合物(II)又は(X)である化合物(XI)を製造する方法である。

【0197】

【化23】

ミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；であり、好適にはアミド類（最も好適には、ジメチルホルムアミド）である。

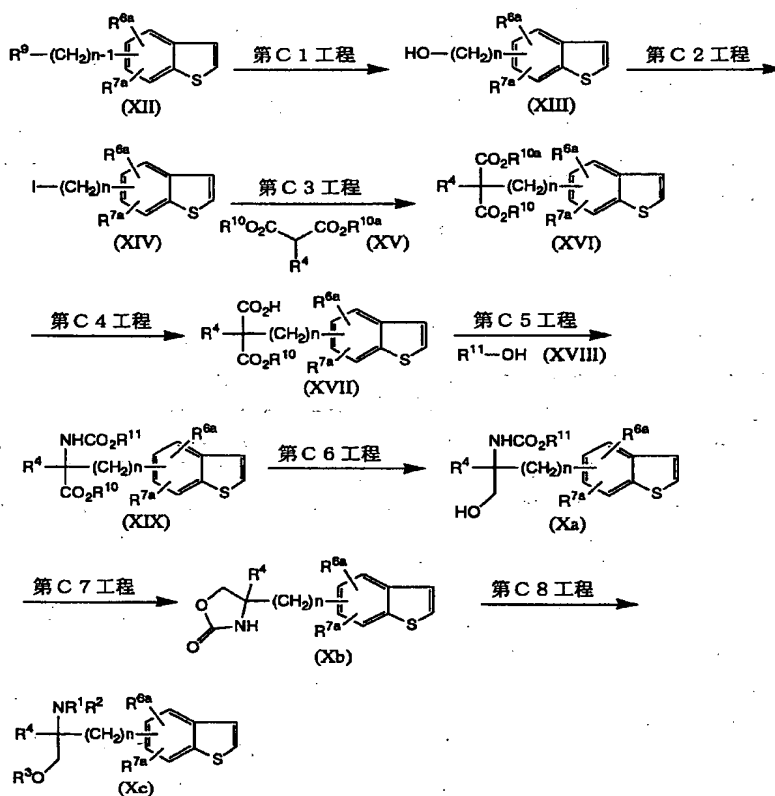
【0201】上記反応に使用される臭素化剤としては、特に限定はないが、例えば、“Comprehensive Organic Transformations” (Larock, VCH, p316-317)に記載されているような臭素化剤を挙げることができ、好適には、N-ブロムスクイニイミド又は臭素である。

【0202】反応温度は、原料化合物、臭素化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ （好適には $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0203】反応時間は、原料化合物、臭素化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には30分間乃至24時間）である。

【0204】本工程の目的化合物(XI)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

C法



【0207】上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、及び  $n$  は、前述したものと同意義を示し、 $R^9$  は、ホルミル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 $R^{10}$  は、水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^{10a}$  は、低級アルキル基を示し、 $R^{11}$  は、低級アルキル基、アラルキル基、又は置換基群  $a$  から選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基を示す。

【0208】第C1工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XII)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在

【0205】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。C法は、化合物(X)において、Zが式(I-2)を有する基であり、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、又は置換基群  $a$  から選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基であり、 $R^3$ が水素原子である化合物(Xa)、Zが式(I-1)を有する基である化合物(Xb)及びZが式(I-2)を有する基である化合物(Xc)を製造する方法である。

【0206】

【化24】

下（好適には存在下）、還元剤と反応させることにより行われる。

【0209】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのような

エステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはエーテル類である。

【0210】上記反応に使用される還元剤は、例えば、前記A法第A7工程において使用される還元剤と同様なものを挙げることができる。

【0211】上記反応に使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用される還元剤と同様なものを挙げることができる。

【0212】反応温度は、原料化合物、使用される還元剤、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至100℃（好適には0℃乃至50℃）である。

【0213】反応時間は、原料化合物、使用される還元剤、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至150時間（好適には1時間乃至100時間）である。

【0214】第C2工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XIII)のヒドロキシ基を脱離基に変換した後、沃素化剤と反応させ脱離基を沃素化することにより行われる。

【0215】脱離基を形成する試薬としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリドのようなスルホニルハライド；チオニルクロリド、チオニルプロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルプロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リンのような五ハロゲン化リン類；オキシ塩化リン、オキシ臭化リンのようなオキシハロゲン化リン類；メチルトリオキソレニウム(VII)のようなレニウム試薬；を挙げるができる。

【0216】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される塩基としては、通常、有機合成化学の分野において、ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される塩基として使用されているものであれば特に限定されないが、例えば、前記A法第A1工程において使用される塩基と同様なものを挙げるができる。

【0217】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、

リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類である。

【0218】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至200℃（好適には-10℃乃至150℃）である。

【0219】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0220】上記反応に使用される沃素化剤は、通常、有機合成化学の分野において使用される沃素化剤であれば特に限定されないが、例えば、沃化ナトリウム、沃化カリウムである。

【0221】脱離基を沃素化する際の反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃（好適には10℃乃至150℃）である。

【0222】脱離基を沃素化する際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0223】第C3工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XIV)を、塩基の存在下、一般式(XV)を有する化合物と反応させることにより行われる。

【0224】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類又はアミド類である。

【0225】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属水酸化物類又はアルカリ金属アルコキシド類である。

【0226】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0227】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0228】第C4工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XVI)を塩基と反応させ、エステル基をカルボキシ基に加水分解することにより行われる。

【0229】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類である。

【0230】上記反応に使用される塩基としては、通常、有機合成化学の分野において、エステル基をカルボキシ基に加水分解する際に使用される塩基であれば特に限定されないが、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類である。

【0231】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0232】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至120時間（好適には1時間乃至80時間）である。

【0233】第C5工程は、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XVII)のカルボキシ基をクルチウス転位反応に付し、カルバメートに変換する方法であり、化合物(XVII)を、不活性溶媒中、塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドのようなジアリールリン酸アジド誘導体と反応させた後、一般式(XVII)を有する化合物と加熱反応させることにより行われる。

【0234】化合物(XVII)をジアリールリン酸アジ

ド誘導体と反応させる際に使用される不活性溶媒及び化合物(XVII)と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には芳香族炭化水素類（最も好適には、ベンゼン）である。

【0235】化合物(XVII)をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際に使用される塩基は、通常、有機合成化学の分野において、クルチウス転位反応に使用される塩基であれば特に限定されないが、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類である。

【0236】化合物(XVII)をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物(XVII)と反応させる際の反応温度ともに、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0237】化合物(XVII)をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物(XVII)と反応させる際の反応温度ともに、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0238】また、化合物(XVII)のうち、ジアリールリン酸アジド誘導体と直接反応しにくいものを、化合物(XVII)をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際に一緒に反応させることにより、カルボキシル基を一気にカルバメートに変換することができる。

【0239】第C6工程は、一般式(Xa)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XX)のエステル基を還元することにより行なわれ、不活性溶媒中、化合物(XX)を、還元剤と反応させることにより行われる。

【0240】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソ

ブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒である。

【0241】上記反応に使用される還元剤としては、通常、有機合成化学の分野において、エステル基を還元する際に使用される還元剤であれば特に限定されないが、例えば、前記A法第A7工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類である。

【0242】反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ （好適には $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0243】反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には30分間乃至24時間）である。

【0244】第C7工程は、化合物(Xb)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(Xa)を塩基と反応させ、オキサゾリジン環に閉環することにより行なわれる。

【0245】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類又はアミド類である。

【0246】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類である。

【0247】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0248】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0249】第C8工程は、化合物(Xc)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(Xb)を塩基と反応させ加水分解した後、所望により $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{6a}$ 及び $\text{R}^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び/若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $\text{R}^1$ 及

び $\text{R}^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに/又は、 $\text{R}^3$ におけるヒドロキシ基を保護することにより行われる。

【0250】化合物(Xb)を塩基と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒である。

【0251】化合物(Xb)を塩基と反応させる際に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類である。

【0252】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0253】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間（好適には1時間乃至24時間）である。

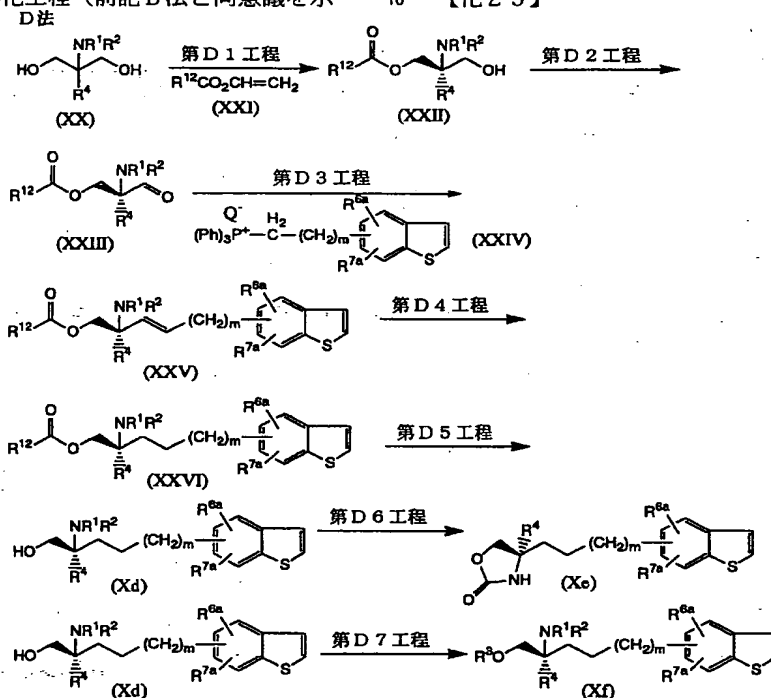
【0254】所望により行われる $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{6a}$ 及び $\text{R}^{7a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び/若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに/又は、 $\text{R}^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法は、前記A法第A2工程のアミノ、ヒドロキシ及び/若しくはカルボキシル基の保護基を除去すること、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ におけるアミノ基を保護すること、並びに/又は、 $\text{R}^3$ におけるヒドロキシ基を保護する方法と同様に行なわれる。

【0255】本C法の各工程の目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シ

リカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0256】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0257】また、本C方法のC1～C5工程のいずれかの工程の後に、臭素化工程（前記B法と同意義を示



【0260】上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  及び Ph は、前述したものと同意義を示し、 $R^{12}$  は、 $C_1$ — $C_{20}$  アルキル基、ヘテロ原子が介在する  $C_2$ — $C_{20}$  アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された  $C_1$ — $C_{20}$  アルキル基、 $C_2$ — $C_{20}$  アルキニル基、ヘテロ原子が介在する  $C_3$ — $C_{20}$  アルキニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された  $C_2$ — $C_{20}$  アルキニル基、ヘテロ原子が介在する  $C_3$ — $C_{20}$  アルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された  $C_2$ — $C_{20}$  アルケニル基、ヘテロ原子が介在する  $C_3$ — $C_{20}$  アルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された  $C_2$ — $C_{20}$  アルケニル基、ヘテロ原子が介在する  $C_3$ — $C_{20}$  シクロアルキル基を示し、 $m$  は 0 乃至 4 の整数を示す。

【0261】上記において、 $R^{12}$  の定義における「 $C_1$ — $C_{20}$  アルキル基」は、例えば、前記「低級アルキル基」、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチ

す。）を挿入することにより、B法とは別途に化合物 (XI) を製造することができる。

【0258】D法は、化合物 (X) において、 $n$  が 2 以上の整数であり、Z が (I I-2) 基であり、 $R^3$  が水素原子である化合物 (Xd)、 $n$  が 2 以上の整数であり、W が (I I-1) 基である化合物 (Xe)、及び、 $n$  が 2 以上の整数であり、W が (I I-2) 基である化合物 (Xf) を製造する方法である。

【0259】

【化25】

ルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル、7, 7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13, 13-ジメチルトetraデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、アイコシル、及び、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数 1 乃至 20 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には  $C_1$ — $C_{10}$  アルキル基

である。

【0262】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「ヘテロ原子が介在するC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」の内の「炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、メチルチオメチル、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、エチルチオメチル、1-メチルチオプロピル、2-メチルチオプロピル、3-メチルチオプロピル、2-エチルチオエチル、2-メチル-2-メチルチオエチル、1-メチルチオブチル、2-メチルチオブチル、3-メチルチオブチル、2-エチルチオプロピル、3-メチル-3-メチルチオプロピル、4-メチルチオペンチル、3-メチルチオペンチル、2-メチルチオペンチル、1-メチルチオペンチル、3, 3-ジメチルチオブチル、2, 2-ジメチルチオブチル、1, 1-ジメチルチオブチル、1-メチル-2-メチルチオブチル、1, 3-ジメチルチオブチル、2, 3-ジメチルチオブチル、2-エチルチオブチル、1-メチルチオヘキシル、2-メチルチオヘキシル、3-メチルチオヘキシル、4-メチルチオヘキシル、5-メチルチオヘキシル、1-プロピルチオブチル、4-メチル-4-メチルチオペンチル、1-メチルチオヘプチル、2-メチルチオヘプチル、3-メチルチオヘプチル、4-メチルチオヘプチル、5-メチルチオヘプチル、6-メチルチオヘプチル、1-プロピルチオペンチル、2-エチルチオヘキシル、5-メチル-5-メチルチオヘキシル、3-メチルチオオクチル、4-メチルチオオクチル、5-メチルチオオクチル、6-メチルチオオクチル、1-プロピルチオヘキシル、2-エチルチオヘプチル、6-メチル-6-メチルチオヘプチル、1-メチルチオニル、3-メチルチオニル、8-メチルチオニル、3-エチルチオオクチル、3-メチル-7-メチルチオオクチル、7, 7-ジメチルチオオクチル、4-メチル-8-メチルチオニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデシル、1-メチルチオペンタデシル、14-メチルチオペンタデシル、13-メチル-13-メチルチオテトラデシル、15-メチルチオヘキサデシル、1-メチルチオヘプタデシル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデシルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；メチルオキシメチル、1-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチル、エチルオキシメチル、1-メチルオキシプロピル、2-メチルオキシプロピル、3-メチルオキシプロピル、2-エチルオキシエチル、2-メチル-2-メチルオキシエチル、1-メチルオキシブチル、2-メチルオキシブチル、3-メチルオキシブチル、2-エチルオキシプロピル、3-メチル-3-メチルオキシプロピル、4-メチルオキシペンチル、3

1-メチルオキシペンチル、2-メチルオキシペンチル、1-メチルオキシペンチル、3, 3-ジメチルオキシブチル、2, 2-ジメチルオキシブチル、1, 1-ジメチルオキシブチル、1-メチル-2-メチルオキシブチル、1, 3-ジメチルオキシブチル、2, 3-ジメチルオキシブチル、2-エチルオキシブチル、1-メチルオキシヘキシル、2-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシヘキシル、4-メチルオキシヘキシル、5-メチルオキシヘキシル、1-プロピルオキシブチル、4-メチル-4-メチルオキシペンチル、1-メチルオキシヘプチル、2-メチルオキシヘプチル、3-メチルオキシヘプチル、4-メチルオキシヘプチル、5-メチルオキシヘプチル、6-メチルオキシヘプチル、1-プロピルオキシペンチル、2-エチルオキシヘキシル、5-メチル-5-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシオクチル、4-メチルオキシオクチル、5-メチルオキシオクチル、6-メチルオキシオクチル、1-プロピルオキシヘキシル、2-エチルオキシヘプチル、6-メチル-6-メチルオキシヘプチル、1-メチルオキシニル、3-メチルオキシニル、8-メチルオキシニル、3-エチルオキシオクチル、3-メチル-7-メチルオキシオクチル、7, 7-ジメチルオキシオクチル、4-メチル-8-メチルオキシニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシトリデシル、1-メチルオキシペンタデシル、14-メチルオキシペンタデシル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデシル、15-メチルオキシヘキサデシル、1-メチルオキシヘプタデシル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデシルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；N-メチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、N-エチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-メチルアミノ)ブチル、3-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)プロピル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、4-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N-メチルアミノ)ペンチル、2-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、2-(N-メチルアミノ)ブチル、1, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)ブチル、1-(N-メチルアミノ)ヘキシル、2-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)ヘキシル、4-(N



ーメチルアミノ)ヘキシル、5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、1-(N-プロピルアミノ)ブチル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ヘブチル、2-(N-メチルアミノ)ヘブチル、3-(N-メチルアミノ)ヘブチル、4-(N-メチルアミノ)ヘブチル、5-(N-メチルアミノ)ヘブチル、6-(N-メチルアミノ)ヘブチル、1-(N-プロピルアミノ)ペンチル、2-(N-エチルアミノ)ヘキシル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)オクチル、4-(N-メチルアミノ)オクチル、5-(N-メチルアミノ)オクチル、6-(N-メチルアミノ)オクチル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキシル、2-(N-エチルアミノ)ヘブチル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)ヘブチル、1-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-メチルアミノ)ノニル、8-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-エチルアミノ)オクチル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)オクチル、7、7-ジ(N-メチルアミノ)オクチル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)ノニル、3、7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)ドデシル、4、8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)トリデシル、1-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、14-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)テトラデシル、15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデシル、及び、3、7、11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基を挙げることができ、好適には、ヘテロ原子が介在するC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基である。

【0263】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」は、前記「炭素数C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」が、同一又は異なって、1又は3個のアリール基又は芳香族複素環基で置換された基を示し、斯かる「アリール基」及び「芳香族複素環基」は、前述したものと同意義を示す。上記において、R<sup>12</sup>の定義における「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」は、例えば、エチル、2-プロピル、1-メチル-2-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-エチル-2-プロピル、2-ブチル、1-メチル-2-ブチル、2-メチル-2-ブチル、1-エチル-2-ブチル、3-ブチル、1-メチル-3-ブチル、2-メチル-3-ブチル、1-エチル-3-ブチル、2-ペンチル、1-メチル-2-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-ペンチル、1-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、4-ペンチル、1-メチル-4-ペンチル、2-メチル-4-ペンチル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、4-ヘキシル、5-ヘキシ

ル、ヘブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4、4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘブチル、2-メチルヘブチル、3-メチルヘブチル、4-メチルヘブチル、5-メチルヘブチル、6-メチルヘブチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5、5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘブチル、6、6-ジメチルヘブチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3、7-ジメチルオクチル、7、7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4、8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3、7、11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4、8、12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13、13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、アイコシル、及び、3、7、11、15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数2乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基である。

【0264】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「ヘテロ原子が介在するC<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」の内の「C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、1-メチルチオプロピル、2-メチルチオプロピル、3-メチルチオプロピル、2-エチルチオエチル、2-メチル-2-メチルチオエチル、1-メチルチオブチル、2-メチルチオブチル、3-メチルチオブチル、2-エチルチオプロピル、3-メチル-3-メチルチオプロピル、4-メチルチオペンチル、3-メチルチオペンチル、2-メチルチオペンチル、1-メチルチオペンチル、3、3-ジメチルチオブチル、2、2-ジメチルチオブチル、1、1-ジメチルチオブチル、1-メチル-2-メチルチオブチル、1、3-ジメチルチオブチル、2、3-ジメチルチオブチル、2-エチルチオブチル、1-メチルチオヘキシル、2-メチルチオヘキシル、3-メチルチオヘキシル、4-メチルチオヘキシル、5-メチルチオヘキシル、1-プロピルチオブチル、4-メチル-4-メチルチオペンチル、1-メチルチオヘブチル、2-メチルチオヘブチル、3-メチルチオヘブチル、4-メチルチオヘブチル、

5-メチルチオヘプチニル、6-メチルチオヘプチニル、1-プロピルチオペンチニル、2-エチルチオヘキシニル、5-メチル-5-メチルチオヘキシニル、3-メチルチオオクチニル、4-メチルチオオクチニル、5-メチルチオオクチニル、6-メチルチオオクチニル、1-プロピルチオヘキシニル、2-エチルチオヘプチニル、6-メチル-6-メチルチオヘプチニル、1-メチルチオノニル、3-メチルチオノニル、8-メチルチオノニル、3-エチルチオオクチニル、3-メチル-7-メチルチオオクチニル、7、7-ジメチルチオオクチニル、4-メチル-8-メチルチオノニル、3、7-ジメチル-11-メチルチオドデシニル、4、8-ジメチル-12-メチルチオトリデシニル、1-メチルチオペンタデシニル、14-メチルチオペンタデシニル、13-メチル-13-メチルチオテトラデシニル、15-メチルチオヘキサデシニル、1-メチルチオヘプタデシニル、及び、3、7、11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデシニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；1-メチルオキシエチニル、2-メチルオキシエチニル、1-メチルオキシプロピニル、2-メチルオキシプロピニル、3-メチルオキシプロピニル、2-エチルオキシエチニル、2-メチル-2-メチルオキシエチニル、1-メチルオキシブチニル、2-メチルオキシブチニル、3-メチルオキシブチニル、2-エチルオキシプロピニル、3-メチル-3-メチルオキシプロピニル、4-メチルオキシペンチニル、3-メチルオキシペンチニル、2-メチルオキシペンチニル、1-メチルオキシペンチニル、3、3-ジメチルオキシブチニル、2、2-ジメチルオキシブチニル、1、1-ジメチルオキシブチニル、1-メチル-2-メチルオキシブチニル、1、3-ジメチルオキシブチニル、2、3-ジメチルオキシブチニル、2-エチルオキシブチニル、1-メチルオキシヘキシニル、2-メチルオキシヘキシニル、3-メチルオキシヘキシニル、4-メチルオキシヘキシニル、5-メチルオキシヘキシニル、1-プロピルオキシブチニル、4-メチル-4-メチルオキシペンチニル、1-メチルオキシヘプチニル、2-メチルオキシヘプチニル、3-メチルオキシヘプチニル、4-メチルオキシヘプチニル、5-メチルオキシヘプチニル、6-メチルオキシヘプチニル、1-プロピルオキシペンチニル、2-エチルオキシヘキシニル、5-メチル-5-メチルオキシヘキシニル、3-メチルオキシオクチニル、4-メチルオキシオクチニル、5-メチルオキシオクチニル、6-メチルオキシオクチニル、1-プロピルオキシヘキシニル、2-エチルオキシヘプチニル、6-メチル-6-メチルオキシヘプチニル、1-メチルオキシノニル、3-メチルオキシノニル、8-メチルオキシノニル、3-エチルオキシオクチニル、3-メチル-7-メチルオキシオクチニル、7、7-ジメチルオキシオクチニル、

ル、4-メチル-8-メチルオキシノニル、3、7-ジメチル-11-メチルオキシドデシニル、4、8-ジメチル-12-メチルオキシトリデシニル、1-メチルオキシペンタデシニル、14-メチルオキシペンタデシニル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデシニル、15-メチルオキシヘキサデシニル、1-メチルオキシヘプタデシニル、及び、3、7、11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデシニルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；1-(N-メチルアミノ)エチニル、2-(N-メチルアミノ)エチニル、1-(N-メチルアミノ)プロピニル、2-(N-メチルアミノ)プロピニル、3-(N-メチルアミノ)プロピニル、2-(N-エチルアミノ)エチニル、2-(N、N-ジメチルアミノ)エチニル、1-(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-メチルアミノ)ブチニル、3-(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-エチルアミノ)プロピニル、3-(N、N-ジメチルアミノ)プロピニル、4-(N-メチルアミノ)ペンチニル、3-(N-メチルアミノ)ペンチニル、2-(N-メチルアミノ)ペンチニル、1-(N-メチルアミノ)ペンチニル、3-(N、N-ジメチルアミノ)ブチニル、2-(N、N-ジメチルアミノ)ブチニル、1-(N、N-ジメチルアミノ)ブチニル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)ブチニル、1、3-ジ(N-メチルアミノ)ブチニル、2、3-ジ(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-エチルアミノ)ブチニル、1-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、2-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、3-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、4-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、5-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、1-(N-プロピルアミノ)ブチニル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)ペンチニル、1-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、2-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、3-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、4-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、5-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、6-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、1-(N-プロピルアミノ)ペンチニル、2-(N-エチルアミノ)ヘキシニル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、3-(N-メチルアミノ)オクチニル、4-(N-メチルアミノ)オクチニル、5-(N-メチルアミノ)オクチニル、6-(N-メチルアミノ)オクチニル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキシニル、2-(N-エチルアミノ)ヘプチニル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、1-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-メチルアミノ)ノニル、8-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-エチルアミノ)オクチニル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)オクチニル、7、7-ジ(N-メチルアミノ)オクチニル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)ノニル、3、7-ジメチル-11-(N-

メチルアミノ)ドデシニル、4, 8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)トリデシニル、1-(N-メチルアミノ)ペンタデシニル、14-(N-メチルアミノ)ペンタデシニル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)テトラデシニル、15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシニル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデシニル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在するC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル基である。

【0265】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル基」は、前記「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示す。

【0266】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル基」は、例えば、エテニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、ヘプテニル、1-メチルヘキセニル、2-メチルヘキセニル、3-メチルヘキセニル、4-メチルヘキセニル、5-メチルヘキセニル、1-プロピルブテニル、4, 4-ジメチルペンテニル、オクテニル、1-メチルヘプテニル、2-メチルヘプテニル、3-メチルヘプテニル、4-メチルヘプテニル、5-メチルヘプテニル、6-メチルヘプテニル、1-プロピルペンテニル、2-エチルヘキセニル、5, 5-ジメチルヘキセニル、ノネニル、3-メチルオクテニル、4-メチルオクテニル、5-メチルオクテニル、6-メチルオクテニル、1-プロピルヘキセニル、2-エチルヘプテニル、6, 6-ジメチルヘプテニル、デセニル、1-メチルノネニル、3-メチルノネニル、8-メチルノネニル、3-エチルオクテニル、3, 7-ジメチルオクテニル、7, 7-ジメチルオクテニル、ウンデセニル、4, 8-ジメチルノネニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、3, 7, 11-トリメチルドデセニル、ヘキサデセニル、4, 8, 12-トリメチルトリデセニル、1-メチルペンタデセニル、14-メチルペンタデセニル、13, 13-ジメチルテトラデセニル、ヘプタデセニル、15-メチルヘキサデセニル、オクタデセニ

ル、1-メチルヘプタデセニル、ノナデセニル、アイコセニル、及び、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデセニル基のような炭素数2乃至20の直鎖又は分枝鎖アルケニル基を挙げることができ、好適にはC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル基である。

【0267】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「ヘテロ原子が介在するC<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル基」は、前記

「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル基」の内の「C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1-メチルチオエテニル、2-メチルチオエテニル、1-メチルチオプロペニル、2-メチルチオプロペニル、3-メチルチオプロペニル、2-エチルチオエテニル、2-メチル-2-メチルチオエテニル、1-メチルチオブテニル、2-メチルチオブテニル、3-メチルチオブテニル、2-エチルチオプロペニル、3-メチル-3-メチルチオプロペニル、4-メチルチオペンテニル、3-メチルチオペンテニル、2-メチルチオペンテニル、1-メチルチオペンテニル、3, 3-ジメチルチオブテニル、2, 2-ジメチルチオブテニル、1, 1-ジメチルチオブテニル、1-メチル-2-メチルチオブテニル、1, 3-ジメチルチオブテニル、2, 3-ジメチルチオブテニル、2-エチルチオブテニル、1-メチルチオヘキセニル、2-メチルチオヘキセニル、3-メチルチオヘキセニル、4-メチルチオヘキセニル、5-メチルチオヘキセニル、1-プロピルチオブテニル、4-メチル-4-メチルチオペンテニル、1-メチルチオヘプテニル、2-メチルチオヘプテニル、3-メチルチオヘプテニル、4-メチルチオヘプテニル、5-メチルチオヘプテニル、6-メチルチオヘプテニル、1-プロピルチオペンテニル、2-エチルチオヘキセニル、5-メチル-5-メチルチオヘキセニル、3-メチルチオオクテニル、4-メチルチオオクテニル、5-メチルチオオクテニル、6-メチルチオオクテニル、1-プロピルチオヘキセニル、2-エチルチオヘプテニル、6-メチル-6-メチルチオヘプテニル、1-メチルチオノネニル、3-メチルチオノネニル、8-メチルチオノネニル、3-エチルチオオクテニル、3-メチル-7-メチルチオオクテニル、7, 7-ジメチルチオオクテニル、4-メチル-8-メチルチオノネニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオドデセニル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデセニル、1-メチルチオペンタデセニル、14-メチルチオペンタデセニル、13-メチル-13-メチルチオテトラデセニル、15-メチルチオヘキサデセニル、1-メチルチオヘプタデセニル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデセニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；1-メチルオキシエテニル、2-メチルオキシエテニル、1-メチルオキシプロペニル、2-メチルオキシ

プロペニル、3-メチルオキシプロペニル、2-エチル  
 オキシエテニル、2-メチル-2-メチルオキシエテニ  
 ル、1-メチルオキシブテニル、2-メチルオキシブテ  
 ニル、3-メチルオキシブテニル、2-エチルオキシブ  
 ロペニル、3-メチル-3-メチルオキシプロペニル、  
 4-メチルオキシペンテニル、3-メチルオキシペンテ  
 ニル、2-メチルオキシペンテニル、1-メチルオキシ  
 ペンテニル、3、3-ジメチルオキシブテニル、2、2  
 -ジメチルオキシブテニル、1、1-ジメチルオキシブ  
 テニル、1-メチル-2-メチルオキシブテニル、1、  
 3-ジメチルオキシブテニル、2、3-ジメチルオキシ  
 ブテニル、2-エチルオキシブテニル、1-メチルオキ  
 シヘキセニル、2-メチルオキシヘキセニル、3-メチ  
 ルオキシヘキセニル、4-メチルオキシヘキセニル、5  
 -メチルオキシヘキセニル、1-プロピルオキシブテニ  
 ル、4-メチル-4-メチルオキシペンテニル、1-メ  
 チルオキシヘブテニル、2-メチルオキシヘブテニル、  
 3-メチルオキシヘブテニル、4-メチルオキシヘブテ  
 ニル、5-メチルオキシヘブテニル、6-メチルオキシ  
 ヘブテニル、1-プロピルオキシペンテニル、2-エチ  
 ルオキシヘキセニル、5-メチル-5-メチルオキシヘ  
 キセニル、3-メチルオキシオクテニル、4-メチルオ  
 キシオクテニル、5-メチルオキシオクテニル、6-メ  
 チルオキシオクテニル、1-プロピルオキシヘキセニ  
 ル、2-エチルオキシヘブテニル、6-メチル-6-メ  
 チルオキシヘブテニル、1-メチルオキシノネニル、3  
 -メチルオキシノネニル、8-メチルオキシノネニル、  
 3-エチルオキシオクテニル、3-メチル-7-メチル  
 オキシオクテニル、7、7-ジメチルオキシオクテニ  
 ル、4-メチル-8-メチルオキシノネニル、3、7-  
 ジメチル-11-メチルオキシドデセニル、4、8-ジ  
 メチル-12-メチルオキシトリデセニル、1-メチル  
 オキシペンタデセニル、14-メチルオキシペンタデセ  
 ニル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデセニ  
 ル、15-メチルオキシヘキサデセニル、1-メチルオ  
 キシヘプタデセニル、及び、3、7、11-トリメチル  
 -15-メチルオキシヘキサデセニルのような1又は2  
 個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアル  
 ケニル基；1-(N-メチルアミノ)エテニル、2-  
 (N-メチルアミノ)エテニル、1-(N-メチルアミ  
 ノ)プロペニル、2-(N-メチルアミノ)プロペニ  
 ル、3-(N-メチルアミノ)プロペニル、2-(N-  
 エチルアミノ)エテニル、2-(N、N-ジメチルアミ  
 ノ)エテニル、1-(N-メチルアミノ)ブテニル、2  
 -(N-メチルアミノ)ブテニル、3-(N-メチルア  
 ミノ)ブテニル、2-(N-エチルアミノ)プロペニ  
 ル、3-(N、N-ジメチルアミノ)プロペニル、4-  
 (N-メチルアミノ)ペンテニル、3-(N-メチルア  
 ミノ)ペンテニル、2-(N-メチルアミノ)ペンテニ  
 ル、1-(N-メチルアミノ)ペンテニル、3-(N、

N-ジメチルアミノ)ブテニル、2-(N、N-ジメチ  
 ルアミノ)ブテニル、1-(N、N-ジメチルアミノ)  
 ブテニル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)ブテ  
 ニル、1、3-ジ(N-メチルアミノ)ブテニル、2、  
 3-ジ(N-メチルアミノ)ブテニル、2-(N-エチ  
 ルアミノ)ブテニル、1-(N-メチルアミノ)ヘキセ  
 ニル、2-(N-メチルアミノ)ヘキセニル、3-(N  
 -メチルアミノ)ヘキセニル、4-(N-メチルアミ  
 ノ)ヘキセニル、5-(N-メチルアミノ)ヘキセニ  
 ル、1-(N-プロピルアミノ)ブテニル、4-メチル  
 -4-(N-メチルアミノ)ペンテニル、1-(N-メ  
 チルアミノ)ヘブテニル、2-(N-メチルアミノ)ヘ  
 ブテニル、3-(N-メチルアミノ)ヘブテニル、4-  
 (N-メチルアミノ)ヘブテニル、5-(N-メチルア  
 ミノ)ヘブテニル、6-(N-メチルアミノ)ヘブテニ  
 ル、1-(N-プロピルアミノ)ペンテニル、2-(N  
 -エチルアミノ)ヘキセニル、5-メチル-5-(N-  
 メチルアミノ)ヘキセニル、3-(N-メチルアミノ)  
 オクテニル、4-(N-メチルアミノ)オクテニル、5  
 -(N-メチルアミノ)オクテニル、6-(N-メチル  
 アミノ)オクテニル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキ  
 セニル、2-(N-エチルアミノ)ヘブテニル、6-メ  
 チル-6-(N-メチルアミノ)ヘブテニル、1-(N  
 -メチルアミノ)ノネニル、3-(N-メチルアミノ)  
 ノネニル、8-(N-メチルアミノ)ノネニル、3-  
 (N-エチルアミノ)オクテニル、3-メチル-7-  
 (N-メチルアミノ)オクテニル、7、7-ジ(N-メ  
 チルアミノ)オクテニル、4-メチル-8-(N-メチ  
 ルアミノ)ノネニル、3、7-ジメチル-11-(N-  
 メチルアミノ)ドデセニル、4、8-ジメチル-12-  
 (N-メチルアミノ)トリデセニル、1-(N-メチル  
 アミノ)ペンタデセニル、14-(N-メチルアミノ)  
 ペンタデセニル、13-メチル-13-(N-メチルア  
 ミノ)テトラデセニル、15-(N-メチルアミノ)ヘ  
 キサデセニル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデセニ  
 ル、及び、3、7、11-トリメチル-15-(N-メ  
 チルアミノ)ヘキサデセニルのような1又は2個の窒素  
 原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル  
 基を挙げることができ、好適には、ヘテロ原子が介在す  
 るC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル基である。

【0268】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「アリ  
 ール基又は芳香族複素環基で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アル  
 ケニル基」は、前記「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル基」が、同  
 一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又  
 は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示す。

【0269】上記において、R<sup>12</sup>の定義における「アリ  
 ール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介  
 在するC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」は、前記「ヘテロ原子が  
 介在するC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基」が、同一又は異なっ  
 て、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香

族複素環基」で置換された基を示す。

【0270】上記において、 $R^{12}$ の定義における「 $C_3$ — $C_{10}$ シクロアルキル基」は、前記「シクロアルキル基」と同意義を示す。

【0271】第D1工程は、一般式(XXI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XX)を有する化合物の一方の水酸基のみを、不活性溶媒の存在又は非存在下(好適には存在下)、リパーゼの存在下に、一般式(XXI)を有する化合物を用いて選択的にアシル化することにより行なわれる。

【0272】上記反応において使用される「リパーゼ」は、特に限定はなく、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、好ましくは、*Pseudomonas* sp.、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas cepacia*、*Chromobacterium viscosum*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus oryzae*、*Candida antarctica*、*Candida cylindracea*、*Candida lipolytica*、*Candida rugosa*、*Candida utilis*、*Penicillium roqueforti*、*Rhizopus arrhizus*、*Rhizopus delemar*、*Rhizopus javanicus*、*Rhizomucor miehei*、*Rhizopus niveus*、*Humicola lanuginosa*、*Mucor javanicus*、*Mucor miehei*、*Thermus aquaticus*、*Thermus flavus*、*Thermus thermophilus*等やhuman pancreas、hog pancreas、porcine pancreas、wheat germ由来のリパーゼであり、酵素は部分的に又は完全に精製して用いることができるばかりではなく、固定化した形態で使用することができる。

【0273】最も好適には、*Pseudomonas* sp.を固定化したもの(例えば、immobilized lipase from *Pseudomonas* sp. (TOYOBO社))である。

【0274】上記反応において使用される化合物(XXI)において好適な化合物としては、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、*n*-ヘキサン酸 ビニルエステル、*n*-ヘプタン酸 ビニルエステル、*n*-ペンタン酸 ビニルエステル、酢酸 ビニルエステル等の直鎖状脂肪族カルボン酸 ビニルエステルであり、最も好適には、*n*-ヘキサン酸 ビニルエステルである。

【0275】上記反応において使用される不活性溶媒は特に限定はなく、化合物(XXI)のみでも良いし、また原料化合物の種類により最適なものが異なるが、各種有機溶媒、含水有機溶媒を使用することができ、好適には、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；*n*-ヘキサン、*n*-ペンタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；及びジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類を挙げることができ、更に好適には、エーテル類であり、最も好適には、ジイソプロピルエーテルである。

【0276】反応温度は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼの種類等によって異なるが、通

常、 $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ である。

【0277】反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼ、及び、反応温度等によって異なるが、通常、15分乃至150時間であり、好適には30分乃至24時間である。

【0278】第D2工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、化合物(XXII)アルコール部分をアルデヒドに酸化することにより行なわれる。

【0279】上記反応における酸化反応としては、一級アルコールからアルデヒドを生成する酸化反応であれば、特に限定はないが、例えば、塩化メチレン中、ピリジン及びクロム酸を用いて行われるCollins酸化；塩化メチレン中、塩化クロム酸ピリジニウム(PCC)を用いて行われるPCC酸化；塩化メチレン中、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)を用いて行われるPDC酸化；塩化メチレン中、親電子剤(例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化チオニル、塩化スルフィリル、塩化オキザリル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルケテンーパートリルイミン、*N,N*-ジエチルアミノアセチレン、三酸化硫黄・ピリジン錯体など)及びジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて行われる、Swern酸化のような、DMSO酸化；及び塩化メチレン若しくはベンゼン中、二酸化マンガンを用いて行われる二酸化マンガン酸化などをあげることができ、好適には、塩化メチレン中で行われる、PCC酸化又はSwern酸化である。

【0280】反応温度は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類等によって異なるが、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ で行われ、好適には、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

【0281】反応時間は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

【0282】第D3工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXIII)のアルデヒドに、一般式(XXIV)を反応させることにより行なわれる。

【0283】上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；を挙げることができ、好適には、エーテル類(最も好適にはテトラヒドロフラン)である。

【0284】上記反応に使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるのであれば、特

10

20

30

40

50

に限定はないが、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、カリウムt-ブトキシド）である。

【0285】反応温度は、原料化合物、溶剤、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ で行われるが、好適には、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ である。

【0286】反応時間は、原料化合物、溶剤、塩基の種類、反応温度等によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には、15分間乃至12時間である。

【0287】第D4工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、還元剤の存在下、化合物(XXV)を化合物(XXVI)に変換することにより行なわれ、本工程は前記A法第A3工程において行なわれる接触還と同様に行なわれる。

【0288】第D5工程は、化合物(Xd)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXVI)を加水分解することにより行なわれる。

【0289】上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、又は、これら溶媒の混合溶媒、或いはこれら溶媒と水との混合溶媒を挙げることができ、好適には、アルコール類及びエーテル類である。

【0290】上記反応に使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、前記A法第A1工程と同様なものを挙げることができ、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のようなアルカリ金属水酸化物類をあげることができる。

【0291】反応温度は、原料化合物、不活性溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ である。

【0292】反応時間は、原料化合物、反応温度、不活性溶媒、塩基の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

【0293】第D6工程は、化合物(Xe)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(Xd)を塩基と反応させることにより行なわれる。

【0294】上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するもの

であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、エーテル類、アミド類である。

【0295】上記反応に使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げる事ができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類、アルカリ金属水素化物類である。

【0296】反応温度は、原料化合物、不活性溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-80^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

【0297】反応時間は、原料化合物、反応温度、不活性溶媒、塩基の種類、反応温度等によって異なるが、通常、5分間乃至48時間である。

【0298】第D7工程は、一般式(Xf)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(Xd)の水酸基を保護することにより行なわれ、本工程は前記A法第A2工程の水酸基を保護する方法と同様に行なわれる。

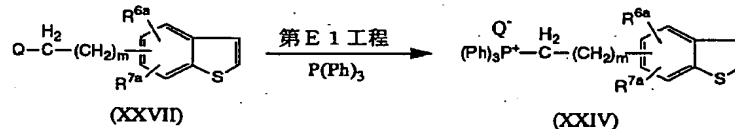
【0299】本D法の各工程の目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0300】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうこと

ができる。

【0301】上記の目的化合物(Xd)、(Xe)及び(Xf)の製造に関する記載では、一方の光学異性体の構造式のみを表記しているが、第D1工程において、リパーゼの種類を変えることにより、逆の絶対配置を有する光学異性体も得られるので、本方法は、記載した絶対配置に限定されるものではない。

【0302】また、本方法のD1～D5工程のいずれかE法



【0305】上記式中、R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、m、Q及びPhは、前述したものと同意義を示す。

【0306】第E1工程は、化合物(XXIV)を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XXVI)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行なわれる。

【0307】上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエテングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類

であり好適には芳香族炭化水素類（最も好適にはベンゼン）である。

【0308】反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、室温乃至200℃で行われ、好適には0℃乃至150℃（最も好適には110℃）である。

【0309】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類等によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には15分乃至48時間（最も好適には24時間）である。

【0310】本E法の各工程の目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを

の工程の後に、臭素化工程（前記B法と同意義を示す。）を挿入することにより、B法とは別途に化合物(XI)を製造することができる。

【0303】E法は、化合物(X-XIV)を製造する方法である。

【0304】

【化26】

使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

20 【0311】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0312】原料化合物(III)、(VI)、(VII)、(IX)、(XV)、(XVII)、(X)及び(XI)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される〔例えば、化合物(III)は、J. Med. Chem., 35, 2253 (1992); J. Org. Chem., 59, 3368 (1994)記載の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造され、化合物(VI)は、J. Org. Chem., 60, 7508 (1995)記載の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造され、化合物(XV)は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1934 (1946)記載の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造され、化合物(X)は、J. Med. Chem., 39, 4451 (1996)記載の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。〕。

【0313】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体は、優れた免疫抑制作用を有する。

【0314】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステル又はその他の誘導体を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0315】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖

誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0316】その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.01mg（好適には、5mg）、上限200mg（好適には、40mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.005mg（好適には、1mg）、上限100mg（好適には、10mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0317】

【実施例】以下に、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

【0318】実施例1

(2R)-アミノ-4-[3-(4-シクロヘキシルオ

キシプト-1-イニル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-2-メチルブタン-1-オール（例示化合物番号1-566）

(1a)臭化 (ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩

6-プロモメチルベンゾ[b]チオフェン 42.9g (189ミリモル)とトリフェニルホスフィン 49.5g (189ミリモル)をベンゼン 300mlに溶解し、100度にて16時間攪拌した。反応液を濾過後、濾物を減圧乾燥することにより目的とする化合物 87.0g (収率94.2%)を得た。

【0319】(1b) (2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール20.0g (97.4mmol)をジイソプロピルエーテル200ml中に懸濁し、n-ヘキサン酸ビニルエステル16.3ml (0.10mol)及びリパーゼ[Immobilized lipase from *Pseudomonas* sp. (TOYOBO; 0.67U/mg)] 0.8gを加え、室温で2時間激しく攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10:1~2:1）により精製して、標記化合物25.0g (85%)を無色油状物として得た。

【0320】得られた(2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム (ChiralCel OF(ダイセル)、(0.46cm x 25cm)、溶出溶媒；n-ヘキサン：2-プロパノール=70:30、流速；0.5ml/min)で光学純度を決定した。

【0321】先に溶出されるもの(8.2分)が2S体、後から溶出されるもの(10.5分)が2R体であり、この反応における光学純度は85%eeであることを確認した。

【0322】 $[\alpha]_D^{25}$  -8.5 (c 1.86, CHCl<sub>3</sub>)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (brs, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz)

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (Liquid Film) : 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076

マスマスペクトル (FAB) m/z : 304 ((M+H)<sup>+</sup>)

【0323】(1c) (2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール

実施例1bで得られた(2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール30.7g (0.10mol)を塩化メチレン600



mlに溶解し、モレキュラーシーブ4 Å 220 g及び塩化クロム酸ピリジニウム43.6 g (0.20 mol)を氷冷下に加え、その後、室温で2時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈後、濾過した。濾液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1~5:1)により精製して、標記化合物28.8 g (95%)を無色油状物として得た。

【0324】核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz)

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (Liquid Film): 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078

マススペクトル (FAB) m/z: 302((M+H)<sup>+</sup>)

(1d) (2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)-3-ブテン

実施例1cで得られた(2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパナール28.2 g (93.6ミリモル)と実施例1aで合成した臭化 (ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メチルトリフェニルホスホニウム塩45.8 g (93.6ミリモル)をテトラヒドロフラン 700 mlに懸濁させ、そこにt-ブトキシカリウム 11.6 g (0.103モル)を加え、室温下30分攪拌した。その後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10:1)により精製して、標記化合物28.0 g (収率69.3%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.82 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.74, 5.73 (d, 計1H, J = 12.6 Hz), 6.61, 6.34 (d, 計1H, J = 16.2 Hz), 4.87, 4.69 (br s, 計1H), 4.34-4.16 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.67-1.15 (m, 20H), 0.91-0.84 (m, 3H).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (Liquid Film): 3440, 3373, 2961, 2932, 2872, 1724, 1597, 1498, 1457, 1390, 1367, 1247, 1167, 1099, 1073.

マススペクトル (FAB) m/z: 431(M<sup>+</sup>)

(1e) (2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) ブタン

実施例1dで得られた(2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-

4-(ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)-3-ブテン 28.0 g (64.9ミリモル)をメタノール 700 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 14.0 gを加え、水素雰囲気下、6日間室温で攪拌した。パラジウム-炭素をセライトろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=15:1~10:1)により精製して、標記化合物24.30 g (収率86.6%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.56 (br s, 1H), 4.28 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.14 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.38 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J = 6.7 Hz).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (Liquid Film): 3371, 2960, 2933, 2870, 1720, 1604, 1501, 1466, 1392, 1367, 1248, 1167, 1074.

マススペクトル (FAB) m/z: 456((M+Na)<sup>+</sup>)

(1f) (4R)-[2-(ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1eで得られた(2R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) ブタン 24.3 g (56.0ミリモル)をテトラヒドロフラン 220 ml、メタノール 110 mlに溶解し、そこに1規定水酸化ナトリウム水溶液 110 mlを氷冷下に加え、氷冷下で15分、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、目的とするアルコール体 18.8 g (収率100%)を得た。このアルコール体 18.8 g (56.0ミリモル)をジメチルフォルムアミド 380 mlに溶解させ、t-ブトキシカリウム 9.43 g (84.1ミリモル)を氷冷下に加え、氷冷下で5分、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3:2~2:1)により精製して、標記化合物13.8 g (収率94.2%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 5.91 (br s, 1H), 4.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 2.84-2.76 (m, 2H),

1.97 (t, J = 8.5 Hz, 3H).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3292, 2970, 2930, 1749, 1722, 1601, 1479, 1461, 1397, 1277, 1045.

マスペクトル (EI)  $m/z$  : 261 ( $M^+$ )

(1g) (4R) - [2 - (3 - プロモベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル] - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 1 f で得られた (4R) - [2 - (ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル] - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン 12.8 g (49.0 ミリモル) をジメチルホルムアミド 250 ml に溶解させ、N-プロモスクシンイミド 10.5 g (58.8 ミリモル) を氷冷下に加え、氷冷下で 10 分、室温で 4 時間半攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2 ~ 1 : 1) により精製して、標記化合物 12.2 g (収率 62.2%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 6.12 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 8.6 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.96 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.66 (s, 3H).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3269, 3109, 2972, 2916, 1749, 1602, 1555, 1481, 1462, 1401, 1319, 1272, 1220, 1165, 1043, 937, 817, 758.

マスペクトル (FAB)  $m/z$  : 340 ( $(M+H)^+$ )

(1h) (4R) - [2 - (3 - (4-シクロヘキシルオキシプロ-1-イニル) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル] - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 1 g で得られた (4R) - [2 - (3 - プロモベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル] - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン 1.00 g (2.95 ミリモル) をジメチルホルムアミド 8.0 ml に溶解させ、4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン 1.12 g (7.37 ミリモル)、トリエチルアミン 4.11 ml (29.5 ミリモル)、よう化銅 (I) 112 mg (0.059 ミリモル) ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 414 mg (0.59 ミリモル) を加え、窒素雰囲気下 80℃ で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下、留去した後残渣を逆相 HPLC [TSKgel ODS-80Ts (2.0 mm ID x 25 cm)、溶出溶媒: アセトニトリル/水 = 7 : 3] により精製して、標記化合物 0.55 g (収率 45.3%) を得た。

【0325】 (1i) (2R) - アミノ-4 - [3 - (4-シクロヘキシルオキシプロ-1-イニル) ベンゾ

[b] チオフェン-6-イル] - 2-メチルブタン-1-オール

実施例 1 h で得られた (4R) - [2 - (3 - (4-シクロヘキシルオキシプロ-1-イニル) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エチル] - 4-メチルオキサゾリジン-2-オンをテトラヒドロフラン/メタノール = 2 / 1 の混合溶媒 12 ml に溶解させ、10 規定水酸化カリウム水溶液 4 ml を加え 100 度で 16 時間攪拌した。その後、反応液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水溶液 = 100 : 10 : 1) により精製して、標記化合物 548 mg (収率 100%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.83 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.73 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 10H)

マスペクトル (FAB)  $m/z$  : 386 ( $M+H^+$ )

実施例 2

(2R) - アミノ-4 - [3 - (3-シクロヘキシルメチルオキシプロ-1-イニル) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル] - 2-メチルブタン-1-オール (例示化合物番号 1-630)

4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン 1.12 g (7.37 ミリモル) の代わりに 3-シクロヘキシルメチルオキシ-1-プロピン 0.88 g を用いて、実施例 1 と同様に、標記化合物を 311 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.83 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.43 (s, 2H), 3.67 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.31 (s, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 7H), 1.37 (s, 1H), 1.40-1.18 (m, 5H), 1.06-0.97 (m, 2H)

マスペクトル (FAB)  $m/z$  : 386 ( $M-H^+$ ).

【0326】 実施例 3

(2R) - アミノ-4 - [3 - (5-シクロヘキシル-1-ペンチニル) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル] - 2-メチルブタン-1-オール (例示化合物番号 1-422)

4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン 1.12 g (7.37 ミリモル) の代わりに 5-シクロヘキシル-1-ペンチン 1.30 g を用いて、実施例 1 と同様に、標記化合物を 381 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7.79 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 6.27 (s, 2H), 3.66, (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 8H), 1.45-1.14 (m; 8H), 1.00-0.91 (m, 2H)

マスペクトル (FAB) m/z : 384(M+H<sup>+</sup>).

#### 【0327】実施例4

(2R)-アミノ-4-[3-(3-p-トリロキシ-1-プロピニル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-2-メチルブタン-1-オール (例示化合物番号1-55)

4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン1. 12g (7.37ミリモル)の代わりに3-p-トリロキシ-1-プロピニル1.30mgを用いて、実施例1と同様にして、標記化合物を185mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.66, (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.31 (s, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.41-1.17 (m, 3H)

マスペクトル (FAB) m/z : 380(M+H<sup>+</sup>).

#### 【0328】実施例5

(2R)-アミノ-4-[3-(4-シクロヘキシルオキシブタン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-2-メチルブタン-1-オール (例示化合物番号1-247)

実施例1で得られた(2R)-アミノ-4-[3-(4-シクロヘキシルオキシブタン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-2-メチルブタン-1-オール250mg (6.48ミリモル)をメタノール10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素250mgを加え、水素雰囲気下、2日間室温で攪拌した。パラジウム-炭素をセライトろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水溶液 = 10:10:1)により精製して、標記化合物236mg (収率93.3%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.16 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.66, (d, 1

H, J = 11.6 Hz), 3.57-3.49 (m, 3H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.07-1.52 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36-1.19 (m, 4H)

マスペクトル (FAB) m/z : 390(M+H<sup>+</sup>).

#### 【0329】試験例1

ラットHvGR (Host versus Graft Reaction) に対する抑制活性の測定

(1) 2系統のラット [Lewis (雄、6週齢、日本チャールス・リバー株式会社)とWKAH/Hkm (雄、7週齢日本エスエルシー株式会社)]を使用した。1群5匹のラット (宿主)を用いた。

#### (2) HvGRの誘導

WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓から脾臓細胞を単離し、RPMI1640培地 (LIFE TECHNOLOGIES, Rockville MD U.S.A.)で $1 \times 10^8$ 個/ml濃度に浮遊した。Lewisラットの両後肢foot padの皮下に、WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓細胞浮遊液各100 $\mu$ l (脾臓細胞数として $1 \times 10^7$ )を注射した。

#### (3) 化合物の投与

化合物は0.5%トラガント液に懸濁した。懸濁した化合物は、化合物投与群 (WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、検体を投与されるLewisラット)に5ml/kgの割合で、1日1回、脾臓細胞注射日から4日間連日でラットに経口投与した。なお、同系群 (Lewisラット脾臓細胞を注射されたLewisラット群)と対照群 (WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、検体を投与されないLewisラット)には、検体の代わりに0.5%トラガント液を経口投与した。

#### (4) HvGRに対する抑制活性の測定方法

各個体のpoplitealリンパ節重量から同系群の平均poplitealリンパ節重量を引き (「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」)、対照群の平均「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」に対する化合物投与群の各個体の「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」から抑制率を算出した。化合物の抑制活性は、化合物の投与量と抑制率から最小二乗法を用いて算出したID50値 (mg/kg)で表示した。

【0330】本試験の結果、本発明の化合物はFTY-720 [WO94/08943号公報 (EP627406)の実施例29の化合物]より優れた抑制活性を示した。

#### 【0331】

【発明の効果】本発明の一般式(I)を有する化合物は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有することから、免疫抑制剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 下里 隆一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内

(72)発明者 奈良 太

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内

Fターム(参考) 4C086 AA03 BB03 ZB08